

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **FACULTAD DE MEDICINA**



### **TESIS DOCTORAL**

## **Valoración del dolor, satisfacción, impacto en la calidad de vida y capacidad funcional con la administración de sevoflurano tópico previo a la curación de úlcera venosa crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Adrián Imbernón Moya**

DIRECTORES

**Mónica San Juan Álvarez**  
**Isabel Portero Sánchez**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración del dolor, satisfacción, impacto en la calidad de vida y capacidad funcional con la administración de sevoflurano tópico previo a la curación de úlcera venosa crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Adrián Imbernón Moya**

Tutor

Francisco Javier Ortiz de Frutos

Directoras

Mónica San Juan Álvarez  
Isabel Portero Sánchez

**Madrid, 2017**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN DEL DOLOR, SATISFACCIÓN,  
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y  
CAPACIDAD FUNCIONAL CON LA  
ADMINISTRACIÓN DE SEVOFLURANO TÓPICO  
PREVIO A LA CURACIÓN DE ÚLCERA VENOSA  
CRÓNICA.**

ADRIÁN IMBERNÓN MOYA

TUTOR DE TESIS:

Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Mónica San Juan Álvarez

Dra. Isabel Portero Sánchez

Madrid, 2017



A Miriam, mi compañera y el ángel de mi vida, por ayudarme a ser mejor persona y médico cada día, por hacerme feliz y levantarme en los momentos más difíciles, darme fuerzas para luchar y alcanzar todos mis sueños.

A mis padres, Pepe y Mariasen, por su apoyo eterno y entrega incondicional, la educación, el amor y los valores de constancia, superación, estudio, trabajo, esperanza y sacrificio.

A mis hermanos, Javier y Laura, por vuestro cariño y ayuda siempre que lo he necesitado, gracias también en gran parte a vosotros me habéis inculcado el sentimiento de nunca rendirse ante las adversidades.

A toda mi familia y la familia de Miriam, por darme alegría, optimismo, esperanza y fe en el trabajo y la vida.



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directoras, Dra. Mónica San Juan Álvarez y Dra. Isabel Portero Sánchez, por creer fielmente en mí, los consejos, el esfuerzo, el conocimiento, el empeño y su capacidad de mejorar y estimular todo el trabajo.

A mi tutor Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos, por sus ideas, entusiasmo y su confianza para la consecución de este estudio.

A Raúl Merinero Palomares por su colaboración con el análisis estadístico.

A mis compañeros de Dermatología, Antonio, Eva, Elena, Miguel Ángel, Alejandro, Marcela, Micaela, Hirune, Marta y Fernando, por aprender de vosotros cada día, las experiencias, el trabajo, el compañerismo, vuestra ayuda con los pacientes, y hacerme crecer como dermatólogo.

A las compañeras de enfermería, Cristina, Irene y Adela, por su amabilidad, paciencia y conocimientos aportados en el arte de la cura con las úlceras.

Al Dr. Manuel Gerónimo-Pardo, por ser el promotor de la idea de esta tesis y su ilusión de enseñar y aprender de la experiencia con sevoflurano.

Al Servicio de Biblioteca del Hospital Universitario Severo Ochoa, por la ayuda prestada con la búsqueda bibliográfica.

Muchas gracias a todos por aportar vuestra ayuda.





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>1.1. ÚLCERAS VENOSAS</b>	<b>15</b>
1.1.1. Recuerdo histórico	15
1.1.2. Definición	18
1.1.3. Epidemiología	18
1.1.4. Anatomía	19
1.1.5. Fisiopatología	20
1.1.6. Factores de riesgo	22
1.1.7. Clasificación	22
1.1.8. Manifestaciones clínicas	24
1.1.9. Diagnóstico diferencial	29
1.1.10. Patologías asociadas	39
1.1.11. Diagnóstico	39
1.1.12. Tratamiento	46
A. Medidas higiénico-dietéticas	46
B. Apósitos	48
C. Terapia de compresión	50
D. Tratamientos tópicos	52
E. Tratamientos orales	55
1.1.13. Prevención	58
1.1.14. Cirugía	59
<b>1.2. SEVOFLURANO</b>	<b>60</b>
1.2.1. Generalidades	60
1.2.2. Efectos adversos	62
1.2.3. Exposición ambiental en trabajadores sanitarios	65
1.2.4. Efecto vasodilatador	68
1.2.5. Efecto analgésico	69
A. Analgesia central	69
B. Analgesia periférica	71
1.2.6. Efecto bactericida	72
1.2.7. Efecto cicatrizante	74

<b>1.3. IMPACTO CLÍNICO DE ÚLCERAS VENOSAS CRÓNICAS</b>	<b>75</b>
1.3.1. Introducción	75
1.3.2. Coste económico	76
1.3.3. Pronóstico	77
1.3.4. Calidad de vida	78
A. Concepto	78
B. Calidad de vida relacionada con la salud	79
C. Medición de la calidad de vida	80
1.3.5. Valoración del dolor crónico	81
A. Historia y definición	81
B. Fisiología	83
C. Alcance y repercusión	85
D. Medición	87
1.3.6. Tratamiento	89
A. Trascendencia e interés	89
B. Tratamiento sistémico del dolor	91
C. Tratamiento tópico del dolor	92
1.3.7. Antecedentes con sevoflurano tópico	94
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>103</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>107</b>
<b>3.1. HIPÓTESIS</b>	<b>107</b>
3.1.1. Hipótesis general	107
3.1.2. Hipótesis principal	107
3.1.3. Hipótesis secundarias	107
<b>3.2. OBJETIVOS</b>	<b>108</b>
3.2.1. Objetivo general	108
3.2.2. Objetivo primario	108
3.2.3. Objetivos secundarios	109
3.2.3.1. Relacionados con la técnica	109
3.2.3.2. Relacionados con el paciente	110

<b>4. METODOLOGÍA</b>	111
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	111
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	111
4.3. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	111
4.4. PERÍODO DE ESTUDIO	112
4.5. SELECCIÓN DE PACIENTES	112
4.5.1. Criterios de inclusión	112
4.5.2. Criterios de exclusión	112
4.6. FLUJO DE PACIENTES	113
4.7. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA A ESTUDIO	114
4.7.1. Descripción general	114
4.7.2. Descripción de la técnica de curación con sevoflurano tópico	114
4.7.3. Actuación ante los eventos adversos	117
4.8. MEDIDAS PARA VALORAR EL CUMPLIMIENTO	117
4.9. VARIABLES A ESTUDIO	117
4.9.1. Variable principal	117
4.9.2. Variables secundarias	118
4.10. PLAN DE VISITAS	119
4.10.1. Primera visita	119
4.10.2. Segunda visita	120
4.10.3. Tercera visita	121
4.10.4. Octava visita	121
4.10.5. Décimo tercera visita	121
4.11. SECUENCIA DEL ESTUDIO EN CADA VISITA	122
4.11.1. Primera visita: Visita consulta y cura basal	122
4.11.2. Segunda visita: Primera cura con sevoflurano	122
4.11.3. Tercera visita: Segunda cura con sevoflurano	123
4.11.4. Octava visita: Séptima cura con sevoflurano	123
4.11.5. Décimo tercera visita: Duodécima cura con sevoflurano	124
4.12. ANÁLISIS DE LOS DATOS	125
4.13. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	125
4.13.1. Monitorización del estudio	125
4.13.2. Archivo de la documentación	125

4.14. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	126
4.15. CONSIDERACIONES LEGALES .....	127
4.15.1. Condiciones de realización .....	127
4.15.2. Informes .....	127
4.15.3. Propiedad de los resultados .....	127
4.15.4. Compensación económica .....	127
4.15.5. Confidencialidad.....	127
4.16. CRONOGRAMA .....	128
4.17. LIMITACIONES .....	128
4.18. OTRAS CONSIDERACIONES .....	130
4.18.1. Declaración de Helsinki .....	130
4.18.2. Comisiones de investigación que han autorizado el estudio .....	130
4.18.3. Consentimiento informado .....	130
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>131</b>
<b>5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS .....</b>	<b>131</b>
5.1.1. Datos demográficos .....	131
5.1.2. Enfermedades concomitantes .....	132
5.1.3. Características basales de la úlcera .....	132
<b>5.2. EFECTO ANALGÉSICO .....</b>	<b>133</b>
5.2.1. Escala visual analógica .....	133
A. En reposo .....	133
B. Previo a la cura .....	134
C. Durante la cura .....	135
5.2.2. Tiempo de latencia y duración .....	137
5.2.3. Descanso nocturno .....	137
<b>5.3. TOMA DE ANALGÉSICOS SISTÉMICOS .....</b>	<b>137</b>
5.3.1. Paracetamol .....	137
5.3.2. Antiinflamatorios no esteroideos .....	140
5.3.3. Metamizol .....	141
5.3.4. Tramadol .....	143
5.3.5. Opiáceos mayores .....	145
5.3.6. Horas previas y posteriores a la cura .....	147

<b>5.4. GRADO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE</b>	<b>149</b>
5.4.1. Dolor durante las curas	149
5.4.2. Grado de satisfacción con la cura	150
5.4.3. Grado de recomendación de la cura	152
<b>5.5. CALIDAD DE VIDA</b>	<b>152</b>
<b>5.6. CAPACIDAD FUNCIONAL</b>	<b>153</b>
<b>5.7. EFECTO CICATRIZANTE</b>	<b>154</b>
5.7.1. Evolución de la úlcera	154
5.7.2. Tamaño de la úlcera	155
5.7.3. Bordes de la úlcera	158
5.7.4. Profundidad de la úlcera	158
5.7.5. Fondo de la úlcera	159
5.7.6. Exudado de la úlcera	160
5.7.7. Fibrina en la úlcera	161
<b>5.8. EFECTO ANTIBACTERIANO</b>	<b>162</b>
<b>5.9. SEGURIDAD DEL SEVOFLURANO</b>	<b>162</b>
5.9.1. Reacciones adversas locales	162
5.9.2. Reacciones adversas sistémicas	164
<b>5.10. COSTE SANITARIO</b>	<b>165</b>
5.10.1. Tiempo de cura	165
5.10.2. Comparación con la crema EMLA <sup>®</sup>	166
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>167</b>
<b>6.1. EFECTO ANALGÉSICO</b>	<b>168</b>
6.1.1. Alivio del dolor asociado a la cura	168
6.1.2. Tiempo de latencia y técnica de curación	170
6.1.3. Duración de la analgesia	171
6.1.4. Desbridamiento quirúrgico	172
6.1.5. Trastornos físicos	173
6.1.6. Trastornos psicológicos	173
6.1.7. Modo de administración	174
6.1.8. Mecanismo de acción	175
<b>6.2. TRATAMIENTOS ANALGÉSICOS</b>	<b>176</b>
6.2.1. Reacciones adversas	176

6.2.2. Tratamiento tópico .....	178
<b>6.3. GRADO DE SATISFACCIÓN .....</b>	<b>180</b>
<b>6.4. CALIDAD DE VIDA .....</b>	<b>181</b>
6.4.1. Impacto global .....	181
6.4.2. Signos emocionales .....	183
6.4.3. Signos físicos .....	184
<b>6.5. CAPACIDAD FUNCIONAL .....</b>	<b>185</b>
<b>6.6. EFECTO CICATRIZANTE .....</b>	<b>186</b>
<b>6.7. EFECTO ANTIBACTERIANO .....</b>	<b>188</b>
<b>6.8. SEGURIDAD .....</b>	<b>190</b>
6.8.1. Efectos adversos locales .....	190
6.8.2. Efectos adversos sistémicos .....	191
<b>6.9. COSTE SANITARIO .....</b>	<b>193</b>
 <b>7. CONCLUSIONES .....</b>	 <b>195</b>
 <b>8. ANEXOS .....</b>	 <b>197</b>
 <b>9. ABREVIATURAS .....</b>	 <b>209</b>
 <b>10. RESUMEN.....</b>	 <b>211</b>
 <b>11. SUMMARY.....</b>	 <b>215</b>
 <b>12. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	 <b>219</b>

# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.1.- ÚLCERAS VENOSAS

### 1.1.1.- RECUERDO HISTÓRICO

Las úlceras venosas (UV) constituyen una patología que ha acompañado al ser humano desde sus orígenes. El papiro de Ebers es el primer documento que lo describe en el año 1550 a. C. en el reino de Amenophis I, Egipto<sup>1,2</sup>. En el Antiguo Testamento las UV representan una “*prueba de lealtad y paciencia*” de Jehová a Dios. Aparece en la Biblia una cita del profeta Isaías indicando que, al rey Ezequías, en el año 800 a. C. le cicatrizaron sus úlceras a sugerencia de Dios con reposo, emplastos de higo y ácido bórico, ingredientes que funcionaron como antiséptico y detergente, junto con la utilización de vendajes de lino<sup>3</sup>.

Hipócrates (460-375 a. C.), en su obra “*De ulceribus*”, es probablemente el primero en relatar la asociación entre las venas varicosas y la ulceración a nivel del tobillo. Advierte evitar la humedad cerca de la lesión, y recomienda la aplicación de diversas hierbas y el uso de vendaje compresivo con esponjas de doble capa en las piernas<sup>1,4-6</sup>.

Huang Ti Chiang (China, siglo IV a. C.) explica en el tratado de medicina interna “*Emperador Amarillo*” el tratamiento para las úlceras, sin certeza de la correlación de las úlceras con anomalías venosas. El Sushruta Samhita (India, 200 a. C.) reseña el uso de gusanos para eliminar el material necrótico de UV<sup>4</sup>.

Celso (53 a. C. - 7 d. C.), en su obra “*De Medicina*”, hace una distinción entre heridas generales y UV, y aconseja la aplicación de cataplasmas de verduras y vendas de yeso. Sugiere el uso de la compresión en forma de emplastos y rollos de vendaje blando de lino textil. También propone la avulsión quirúrgica de la vena, que origina una mejoría de la úlcera sin conseguir una curación completa<sup>1,4,5</sup>.



Galeno (131-201 d. C.) explica que las úlceras se deben a una acumulación de males y humores feculentos, causando enfermedad grave, locura e incluso la muerte. Recomienda la aplicación en las úlceras de vendajes empapados en vino y evitar renovarlas con mucha frecuencia. Debido a la creencia de que las úlceras se consideran “un gran medio de salud”, para la cicatrización se utilizan diversas sustancias irritantes como las raíces de genciana y heléboro<sup>1,4-6</sup>.

Hari-Abbas (Avicena, siglo X d. C.) es el primero en describir la importancia médico-social y los factores etiopatogénicos de las UV, reseñando el aumento de riesgo de ulceración en personas que trabajan de pie<sup>7,8</sup>.

Durante los siglos XIV, XV, XVI y XVII se indican diversas terapias compresivas (Mondeville, Guy de Chauliac, Ambrosio Pare) y sustancias con efectos curativos (vino, cebolla, ungüentos). La teoría humoral domina hasta la mitad del siglo XVIII<sup>4,7-9</sup>.

William Harvey en su obra “*De Motu Cordis*” en 1628 especifica la correlación entre la circulación de la sangre, la estasis venosa y la úlcera, y apoya los vendajes de compresión elástica desde los pies hasta los muslos<sup>4-6</sup>.

Richard Wiseman en 1676 consciente de la asociación entre las venas varicosas y las úlceras en las piernas, crea el término de “úlceras varicosas” y recomienda las medias de compresión externa<sup>1,4,5</sup>.

José Else, cirujano del Hospital Saint Thomas de Londres, expresa en 1770: “*Ninguna enfermedad es tan común en un gran hospital como las úlceras en las piernas. Su cuidado es, en general, tedioso y molesto, a menudo laborioso y, a veces, no exento de peligros. Se trata de una enfermedad que afecta más a los pobres que a los ricos por obvias razones: la primera es que están más expuestos al trauma y cuando sufren una lesión en una pierna o es magullada no puede darse el lujo de descansar, primero presenta una inflamación de la parte afectada que luego se convierte en úlceras, que por falta de cura puede perpetuarse por muchos años*”<sup>4</sup>.

John Hunter en 1775 menciona la asociación entre trombosis y flebitis, y manifiesta lo siguiente: *“las heridas de la gente pobre están por lo general en malas condiciones y sanan al descansar en posición horizontal con curaciones frescas y calor intrahospitalario”*<sup>1,4</sup>.

El concepto de “úlceras varicosas” se establece firmemente en el siglo XIX y las varices se tratan mediante diversos métodos, incluyendo la ligadura quirúrgica, la aplicación de cáusticos, la perforación y disección de la vena. Rudolf Virchow en 1860 apunta que las úlceras en las piernas no necesariamente están acompañadas de venas varicosas visibles<sup>4</sup>.

John Gay en 1868 detalla la existencia de las venas perforantes en la pantorrilla y el tobillo. Indica que *“la ulceración no es una consecuencia directa de las varices, pero sí de otras enfermedades del sistema venoso”*, definiendo el término de “úlceras venosas”<sup>1,4,5,9</sup>.

Sir Everard Home en 1801 explica en su libro *“Las Varices”* que el peso, la altura del individuo y la gravidez influyen en la dificultad para la cicatrización<sup>4</sup>.

Martín Boston en 1870 consigue disminuir la recurrencia de las úlceras con el uso de un vendaje de goma pura junto con una pequeña cantidad de sulfuros directamente sobre la piel y la úlcera<sup>4</sup>.

Unna en 1882 recomienda la compresión activa mediante una venda y el uso de pasta de óxido de cinc para tratar la dermatitis por estasis venosa (Bota de Unna). Propone una compresión dosificada, gradual y calculada individualmente desde los pies hasta la rodilla en forma de espiral<sup>4</sup>.

John Homans en 1916 indica la importancia de trombosis venosa profunda como causa de ulceración. Linton en 1938 y Cockett en 1953 detallan la importancia de la incompetencia de las venas comunicantes como una causa potencial de UV, formando por lo tanto la base para las teorías actuales etiopatogénicas de la UV de la pierna<sup>5</sup>.

### 1.1.2.- DEFINICIÓN

La enfermedad venosa crónica (EVC) de las extremidades inferiores constituye la patología vascular más común<sup>10</sup>. Se refiere a la presencia de anomalías morfológicas y/o funcionales venosas de larga duración. Se caracteriza por síntomas y/o signos cutáneos que pueden estar presentes en cualquier área de la extremidad inferior e incluyen pesadez, debilidad, calambres musculares, dolor, irritación cutánea, hinchazón y dilatación venosa<sup>11</sup>.

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es la EVC en fase avanzada y se determina por la presencia de cambios cutáneos como el edema, la pigmentación, el eczema, la fibrosis y la ulceración<sup>12</sup>.

Una UV es una pérdida de integridad de la piel que afecta por lo menos a la dermis, con extensión, forma y profundidad variables, y es causada por un proceso patológico de origen venoso<sup>13,14</sup>. Una úlcera venosa crónica (UVC) constituye un defecto de espesor completo de la piel generalmente localizado por debajo de la rodilla, que no cicatriza de forma espontánea durante al menos 4 semanas, y se origina debido a la presencia de hipertensión venosa<sup>15,16</sup>.

### 1.1.3.- EPIDEMIOLOGÍA

No se conoce con exactitud la prevalencia y la incidencia de las UV, variando según los diferentes trabajos<sup>17</sup>. El primer estudio de UV en España encontró una prevalencia del 0,16%<sup>18</sup>. Se estima que las UVC en los miembros inferiores aparecen en el 0,2-1% de la población general y entre el 1-3% de la población geriátrica en Estados Unidos (EEUU) y Europa<sup>19</sup>. En España, la prevalencia de las UV oscila entre 0,8% y 0,5%<sup>20</sup>.

La prevalencia e incidencia de UVC generalmente aumenta con la edad, siendo la población más afectada las mujeres mayores de 70 años<sup>21</sup>. Más del 2% de los varones y del 4% de las mujeres con IVC desarrollan úlceras<sup>22</sup>. Hay una ligera predominancia en mujeres frente a los varones con una relación variable que oscila entre 1:5 a 1:10<sup>23,24</sup>.

### 1.1.4.- ANATOMÍA

La circulación venosa de la extremidad inferior depende de 3 vías principales<sup>22,25</sup> (Figura 1):

- Las venas superficiales se localizan en el tejido subcutáneo e incluyen las venas safenas mayor y menor, las venas accesorias anterior, posterior y superficial de la vena safena mayor, y el sistema venoso lateral.
- Las venas profundas se localizan bajo la fascia muscular, pueden ser intra o intermusculares, e incluyen las venas tibial anterior, tibial posterior, peroneal, poplítea y femoral. El desarrollo de IVC depende principalmente de las venas intermusculares.
- Las venas perforantes atraviesan la fascia muscular y comunican las 2 anteriores.

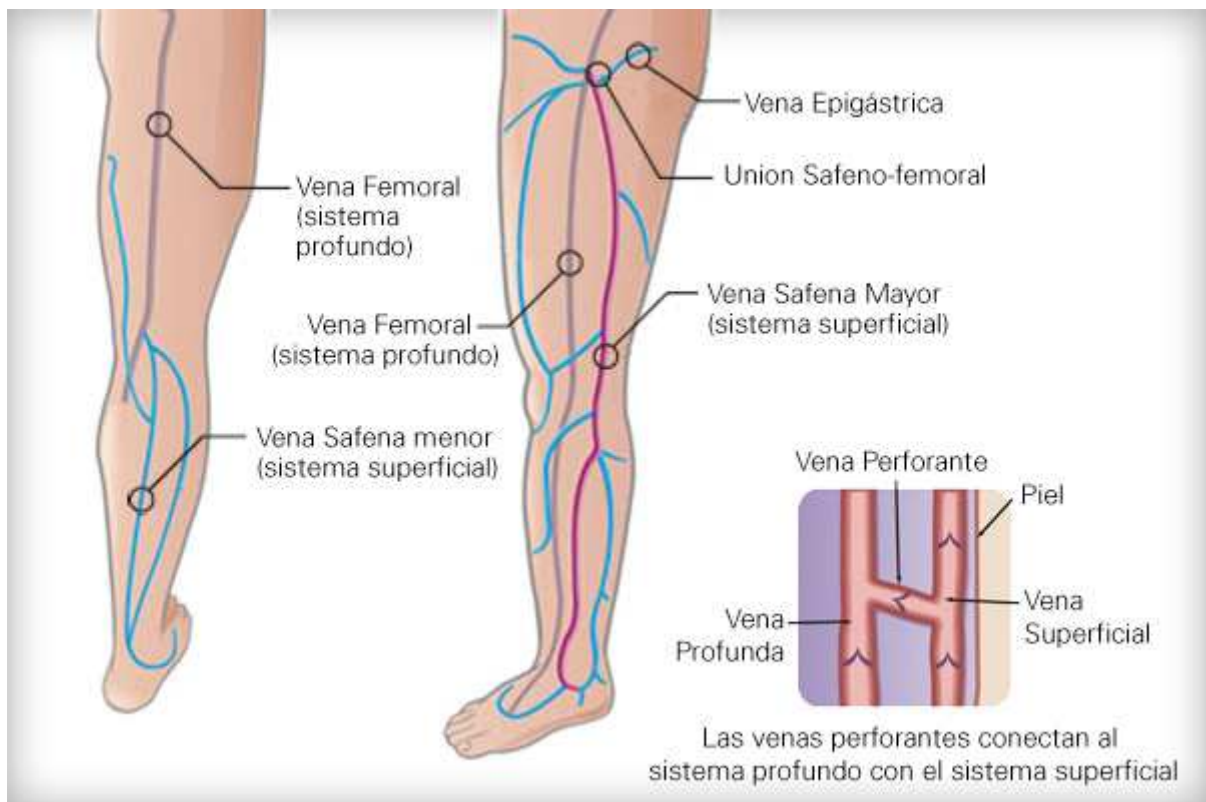
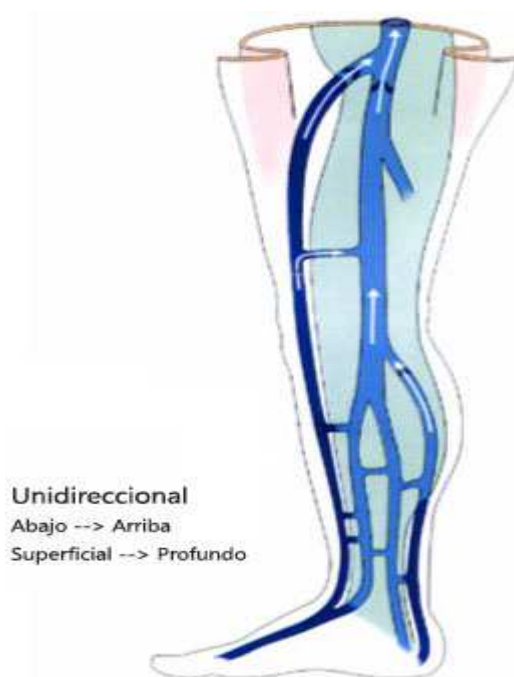


Figura 1: Sistema venoso en miembros inferiores<sup>22,24,25</sup>.

El flujo venoso en las piernas depende principalmente de la contracción muscular y las válvulas venosas, que dirigen el flujo del sistema superficial al profundo y en dirección cefálica, inversamente a la dirección en el pie (Figura 2). Durante la relajación muscular el sistema venoso profundo se rellena del flujo de las venas superficiales a través de las venas perforantes y profundas. En condiciones fisiológicas, las válvulas venosas impiden el aumento de la presión venosa durante la contracción muscular, permiten el flujo unidireccional y previenen el flujo retrógrado durante la relajación muscular, siendo la presión venosa de 20-30 mm Hg en reposo en el sistema venoso superficial.



*Figura 2: Fisiología de la circulación venosa<sup>22,24,25</sup>.*

### **1.1.5.- FISIOPATOLOGÍA**

La hipertensión venosa es la base etiopatogénica común a todas las UV. El aumento de la presión venosa puede originarse por tres mecanismos<sup>14,23,24,26</sup>:

- Reflujo venoso secundario a anomalías congénitas o adquiridas de las válvulas de las venas superficiales, comunicantes y/o profundas. La disfunción valvular puede estar presente en segmentos aislados o a lo largo de todo el recorrido de los sistemas venosos. El reflujo venoso profundo se asocia generalmente a una

clínica más grave, pero la ulceración puede estar presente sólo con reflujo del sistema venoso superficial o profundo.

- Obstrucción venosa. La trombosis venosa superficial o profunda, las masas de tejidos blandos y la obesidad pueden causar obstrucción venosa, flujo retrógrado y además pueden dañar las válvulas venosas de forma permanente.
- Disfunción de la bomba de contracción muscular debido a miopatías, artropatías, neuropatías o fibrosis.

Existen múltiples teorías que explican la patogénesis de la UV, pero actualmente el mecanismo exacto de desarrollo de IVC y UV permanece desconocido<sup>12,23,24,27-29</sup>. Generalmente, la hipertensión venosa origina diversos cambios histológicos<sup>12,30,31</sup> que incluyen dilatación y engrosamiento de la pared de las venas por hiperplasia de la capa íntima, incremento de colágeno tipo 1, disminución de colágeno tipo 3 y de células musculares lisas, degradación de la matriz extracelular y aumento de líquido intersticial con fibrina.

La hipertensión venosa también origina cambios ultra estructurales que incluyen aumento de macrófagos, linfocitos T, mastocitos y neutrófilos activados, incremento de metaloproteinasas, elastasas y otras enzimas proteolíticas, disminución de los niveles de inhibidores de las proteasas, reducción de fibroblastos, aumento de la permeabilidad vascular con daño capilar, edema, extravasación y degradación de eritrocitos, acúmulo de ferritina, óxido férrico y metabolitos tóxicos de oxígeno, incremento de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquinas 1 y 6, disminución del aporte de oxígeno y nutrientes, inhibición de factores de crecimiento, y finalmente estrés oxidativo, hipoxia, isquemia y ulceración<sup>12,29,32</sup>.

La población geriátrica se caracteriza por un retraso en la cicatrización de las UV por diversos factores que incluyen una menor capacidad de angiogénesis, una reducción del calibre y del número de vasos dérmicos, una disminución del aporte de nutrientes, un incremento de las metaloproteinasas, un aumento de las citoquinas proinflamatorias, alteración de la vía de factor de transcripción beta, una disminución

de la expresión de fibronectina, un retraso de la migración y proliferación celular y una disminución de la síntesis de colágeno<sup>22,33</sup>.

#### **1.1.6.- FACTORES DE RIESGO**

La historia personal previa de ulceración es el factor de riesgo más importante<sup>34</sup>. El reflujo de venas profundas o perforantes, la obstrucción venosa profunda, la edad avanzada, el sexo femenino, la raza caucásica, los antecedentes familiares de EVC y UV en piernas, la predisposición genética, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, el tabaco, el sedentarismo, el tipo de trabajo o hábito que requiera permanecer en bipedestación o en sedestación durante muchas horas, la historia personal de traumatismos en la extremidad inferior, el antecedente personal de trombosis venosa profunda o superficial o embolismo pulmonar, las artropatías o patologías traumatológicas de la extremidad inferior, múltiples embarazos en las mujeres, el estreñimiento, el varicocele, la cirugía previa de venas varicosas, la lipodermatoesclerosis severa, y el tiempo superior o igual a 2 años desde el primer episodio de ulceración son otros factores frecuentes a tener en cuenta<sup>23,24,29,34-39</sup>.

#### **1.1.7.- CLASIFICACIÓN**

La clasificación de la EVC está en continua revisión y actualización. La clasificación CEAP es la más aceptada y actualizada, que surge de un consenso en una conferencia internacional, y atiende a las características clínicas, etiológicas, anatómicas y fisiopatológicas de la EVC<sup>40,41</sup> (Tabla 1).

La clasificación es fundamental en la valoración inicial y tras cada tratamiento médico o quirúrgico, ya que puede modificarse durante el seguimiento.

**C: Hallazgos Clínicos.**

<b>C<sub>0</sub></b>	No signos visibles ni palpables de enfermedad venosa
<b>C<sub>1</sub></b>	Telangiectasias, venas reticulares
<b>C<sub>2</sub></b>	Venas varicosas
<b>C<sub>3</sub></b>	Edema
<b>C<sub>4a</sub></b>	Hiperpigmentación
<b>C<sub>4b</sub></b>	Eczema venoso o de estasis
<b>C<sub>4c</sub></b>	Lipodermatoesclerosis
<b>C<sub>4d</sub></b>	Atrofia blanca
<b>C<sub>5</sub></b>	Ulceración venosa curada
<b>C<sub>6</sub></b>	Ulceración venosa activa
<b>S</b>	Sintomática: dolor, quemazón, irritación, presión, pesadez, cansancio, calambres musculares y otros síntomas clínicos asociados a enfermedad venosa
<b>A</b>	Asintomática

**E: Hallazgos Etiológicos.**

<b>E<sub>C</sub></b>	Congénita
<b>E<sub>P</sub></b>	Primaria
<b>E<sub>S</sub></b>	Secundaria
<b>E<sub>n</sub></b>	No causa identificada

**A: Hallazgos Anatómicos.**

<b>A<sub>S</sub></b>	Venas superficiales
<b>A<sub>P</sub></b>	Venas perforantes
<b>A<sub>d</sub></b>	Venas profundas (deep)
<b>A<sub>n</sub></b>	No localización venosa identificada

**P: Hallazgos Patológicos.**

<b>P<sub>r</sub></b>	Reflujo
<b>P<sub>o</sub></b>	Obstrucción
<b>P<sub>r,o</sub></b>	Reflujo y obstrucción
<b>P<sub>n</sub></b>	No mecanismo fisiopatológico venoso identificable

*Tabla 1: Clasificación CEAP<sup>33,34</sup>.*



### 1.1.8.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 20% de los pacientes con EVC no presentan síntomas ni signos clínicos<sup>42</sup>. La EVC suele producir discomfort en la extremidad afectada en forma de cansancio, pesadez, debilidad, opresión, irritación, picor y/o calambres musculares. Los signos clínicos que suelen acontecer se explican a continuación con orden de menor a mayor frecuencia e importancia<sup>12,24,42</sup>:

- Venas dilatadas (Figura 3): inicialmente aparecen sobre la zona del maléolo y sucesivamente se desarrollan en las caras laterales plantares. Las venas telangiectásicas constituyen el signo clínico más frecuente y precoz de EVC, y se expresan clínicamente en forma de una dilatación venosa leve intradérmica menor de 1 mm de diámetro. Las venas reticulares aparecen en forma de venas dilatadas subdérmicas, de color azulado, y de un tamaño de 1 a 3 mm. Por último, las venas varicosas se objetivan como unas venas dilatadas subcutáneas tortuosas de un tamaño mayor de 3 mm, que son más palpables que visibles, y suelen afectar a las venas superficiales safenas y accesorias. Los pacientes con incompetencia o alteraciones en las venas superficiales suelen desarrollar venas varicosas, mientras que la incompetencia de venas perforantes o profundas pueden no presentar venas varicosas pero sí suelen desarrollar otros cambios cutáneos<sup>14</sup>.



*Figura 3: Manifestaciones clínicas de las venas dilatadas<sup>24</sup>.*

- Edema (Figura 4A): suele iniciarse en el tobillo con una distribución habitualmente unilateral y, posteriormente, aparece en ambas extremidades y progresa en dirección proximal. Se limita al miembro inferior afectado y no suele afectar al pie. En estadios leves de EVC el edema no suele estar presente al levantarse el paciente, empeora a lo largo del día y disminuye con reposo y decúbito. Sin embargo, en estadios más avanzados de EVC puede ser persistente. En la EVC la presión venosa central suele ser normal salvo en situaciones de patología concomitante por afectación cardíaca. Con respecto a su etiopatogenia, el edema se origina por un aumento de la presión venosa y fallo del drenaje del exceso de líquido tisular en los vasos linfáticos de la extremidad afectada. El edema no es un hallazgo específico de EVC y puede aparecer en múltiples patologías<sup>43</sup> (Tabla 2).

- Cambios de pigmentación (Figura 4B): la hiperpigmentación marronácea y/o azul-grisácea inicialmente aparece en el área del maléolo medial y posteriormente se desarrolla en el resto de la superficie cutánea del pie y de la pierna. Esta hiperpigmentación se debe al depósito de hemosiderina por la extravasación y degradación de eritrocitos.

- Dermatitis/Eczema de estasis (Figura 4C): es una dermatosis inflamatoria común y precoz de la IVC. Suele presentarse como una erupción cutánea eczematosa con prurito, eritema, edema, ampollas, descamación, erosión, excoriaciones y/o costras. El eczema puede localizarse en cualquier área de la pierna por debajo de la rodilla, pero también puede extenderse a otras áreas corporales y presentar una distribución generalizada. Está causado por el aumento de la permeabilidad vascular, el infiltrado inflamatorio mixto y el aumento de enzimas proteolíticas y otros productos metabólicos que origina estrés oxidativo. Se crea una alteración de la barrera epidérmica, susceptible de desencadenar con frecuencia la aparición de alergia de contacto por las sustancias y productos aplicados tópicamente para el tratamiento de la extremidad afectada<sup>44</sup>. En los pacientes con signos de eczema asociado a una UV concomitante se recomienda realizar unas pruebas epicutáneas “*patch test*”, usando una batería específica de productos tópicos utilizados habitualmente para el manejo de la úlcera<sup>16</sup>.

Aumento de volumen plasmático	Fallo cardíaco, insuficiencia renal, cirrosis hepática temprana, embarazo, edema premenstrual, exceso de sodio o suero.
Insuficiencia venosa	Cirrosis, obstrucción venosa hepática, edema agudo de pulmón, trombosis venosa, estasis venosa, insuficiencia venosa crónica, síndrome post-trombótico
Hipoalbuminemia	Síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatopatía, malnutrición
Aumento de permeabilidad capilar	Quemaduras, traumatismos, inflamación sistémica, sepsis, reacciones alérgicas, síndrome de distrés respiratorio agudo, diabetes mellitus, ascitis neoplásica, idiopático
Obstrucción linfática	Diseción nodal, adenopatías malignas, hipotiroidismo, ascitis neoplásica
Fármacos	Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides, tiazolidinas, insulinas, estrógenos, progestágenos, andrógenos, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno, hidralacina, minoxidil, diazóxido, antagonistas de los canales del calcio, simpaticolíticos, interleuquina-2, gabapentina, pregabalina, docetaxel, cisplatino, pramipexol, ropinirol

*Tabla 2: Causas de edema de extremidad inferior<sup>36</sup>.*

- Dolor: la prevalencia del dolor en las UVC varía según los estudios entre el 28-93%, siendo desconocida la prevalencia exacta<sup>45-47</sup>. El paciente puede referirlo en toda la extremidad afectada o estar localizado en áreas específicas. Típicamente se asocia directamente con las venas afectadas, los cambios cutáneos ó la ulceración. El dolor suele empeorar con la bipedestación o la sedestación durante largos períodos de tiempo y característicamente mejora con la elevación de piernas y la deambulaci3n. El dolor es multifactorial y se asocia con la úlcera, los tratamientos, el vendaje, los apósitos, la apariencia física y aspectos psicológicos.

- **Lipodermatoesclerosis (Figura 4D):** constituye una paniculitis fibrosante del tejido subcutáneo. Al inicio se manifiesta en forma de brotes subintrales de edema cutáneo inflamatorio difuso mal delimitado y doloroso, que requiere un adecuado diagnóstico diferencial con la linfangitis, la erisipela, la celulitis, el eritema nodoso, la morfea y otras paniculitis, ya que son entidades que presentan un pronóstico y un tratamiento distintos. Posteriormente sobre el área afectada de los episodios anteriores se desarrolla un edema inflamatorio crónico indurado con fibrosis cutánea y subcutánea de la pierna que dificulta el reflujo venoso y linfático, originando nuevos brotes y perpetuando y empeorando el proceso. Las lesiones se localizan inicialmente en el maléolo medial, y progresivamente se extienden de manera circunferencial afectando hasta el tercio medio o superior de la pierna. Suele asociarse a una hiperpigmentación cutánea marronácea suprayacente con capilares anormales elongados. Finalmente, la pierna afectada adquiere una morfología en forma de botella de champán invertida. Frecuentemente precede al desarrollo de UV, y suele presentar complicaciones como episodios recidivantes de celulitis, y ocasionalmente, complicaciones musculares como una contractura del tendón de Aquiles. La intensidad y extensión de la induración puede ser un factor de peor pronóstico para la curación de la ulceración. Se observa a nivel histológico una fibrosis dérmica por aumento de la citoquina fibrogénica TGF-Beta1 de leucocitos activados.

- **Atrofia blanca (Figura 4E):** aparece en forma de placas o parches atróficos hipopigmentados de morfología circular o estrellada, con puntos rojos o telangiectasias focales en su interior, y con hiperpigmentación periférica. Suelen aparecer en el área distal y medial de la pierna cerca del maléolo o sobre la piel afectada de lipodermatoesclerosis previa. Histopatológicamente se corresponde a áreas de fibrosis avascular. Son áreas especialmente vulnerables al desarrollo de ulceración posterior dada la escasa perfusión tisular. Constituye un signo de EVC severa, apareciendo en el 38% de los pacientes con IVC, y clínicamente debe diferenciarse de una cicatriz atrófica de una úlcera curada.

- **Ulceración<sup>14,16,23,24,26</sup> (Figuras 4F, 5A):** la IVC constituye la causa más frecuente de ulceración en miembros inferiores. Entre el 60-80% de las úlceras cutáneas (UC) de piernas presentan una etiología puramente venosa. Entre el 70-80%

de los casos la ulceración aparece precedida por un desencadenante entre los que se incluyen la celulitis, los traumatismos, las quemaduras, la xerosis, el rascado, las picaduras de insecto, el eczema de contacto y/o el edema en piernas de progresión rápida<sup>44</sup>.

Las UV aparecen con más frecuencia en el tercio distal medial de la pierna, cerca del área del maléolo sobre la zona donde se encuentra una vena perforante, o a lo largo de la superficie cutánea correspondiente al recorrido de la vena safena mayor o menor. La localización sobre el maléolo lateral se suele asociar con reflujo de la vena safena menor, mientras que la localización sobre el maléolo medial se suele asociar con reflujo de la vena safena mayor. También pueden desarrollarse en una localización más proximal de la pierna, sobre todo en casos de traumatismos. Las UV no deberían aparecer proximalmente del nivel de la rodilla ni tampoco suelen afectar a la planta, el dorso ni los dedos de los pies, ya que estas localizaciones sugieren otras causas.

Las UV pueden ser solitarias o múltiples y se caracterizan por ser habitualmente superficiales, redondeadas, ligeramente dolorosas, de tamaño variable, de crecimiento centrífugo, y exudativas con o sin fibrina de color blanco-amarillento. Los bordes suelen ser excavados, irregulares, bien definidos, eritematosos, azulados o hiperpigmentados, con márgenes edematosos o esclerosados, con un fondo rojizo sangrante y presencia de tejido de granulación en el área central. Las escaras o necrosis son muy poco frecuentes. Invaden de forma típica la dermis media y profunda, y es poco probable que lleguen a tejidos más profundos, como el tejido celular subcutáneo o la fascia muscular.

Estas úlceras empeoran en aquellas circunstancias que aumentan la presión venosa, como la sedestación y la bipedestación estática, y se alivian con las situaciones que disminuyen la presión venosa, como la deambulación, el reposo con elevación de la pierna o la terapia compresiva. Es frecuente la presencia concomitante de otros signos de EVC como el edema. Al curar pueden presentar una cicatrización atrófica con cambios de pigmentación.

Las principales complicaciones de UVC son la transformación maligna y la osteomielitis. Las UVC presentan un riesgo relativo (RR) de malignidad de 5.80, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 3.08-9.29, con una media de duración de 25 años<sup>48</sup>. La incidencia de osteomielitis en UVC es desconocida, pero cuando presenta signos y síntomas clínicos de sospecha se requiere para su despistaje una radiografía ósea, una tomografía computarizada y/o una biopsia ósea<sup>24</sup>.

### **1.1.9.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La mayoría de las UC en las piernas se originan por enfermedad venosa, arterial o neuropatía, pero también pueden ser secundarias a otras patologías. Con frecuencia las UC pueden ser causadas por diversas etiologías simultáneamente. A continuación se detallan las posibles causas restantes de ulceración en miembros inferiores<sup>13,14,22,24,29,33,49</sup>:

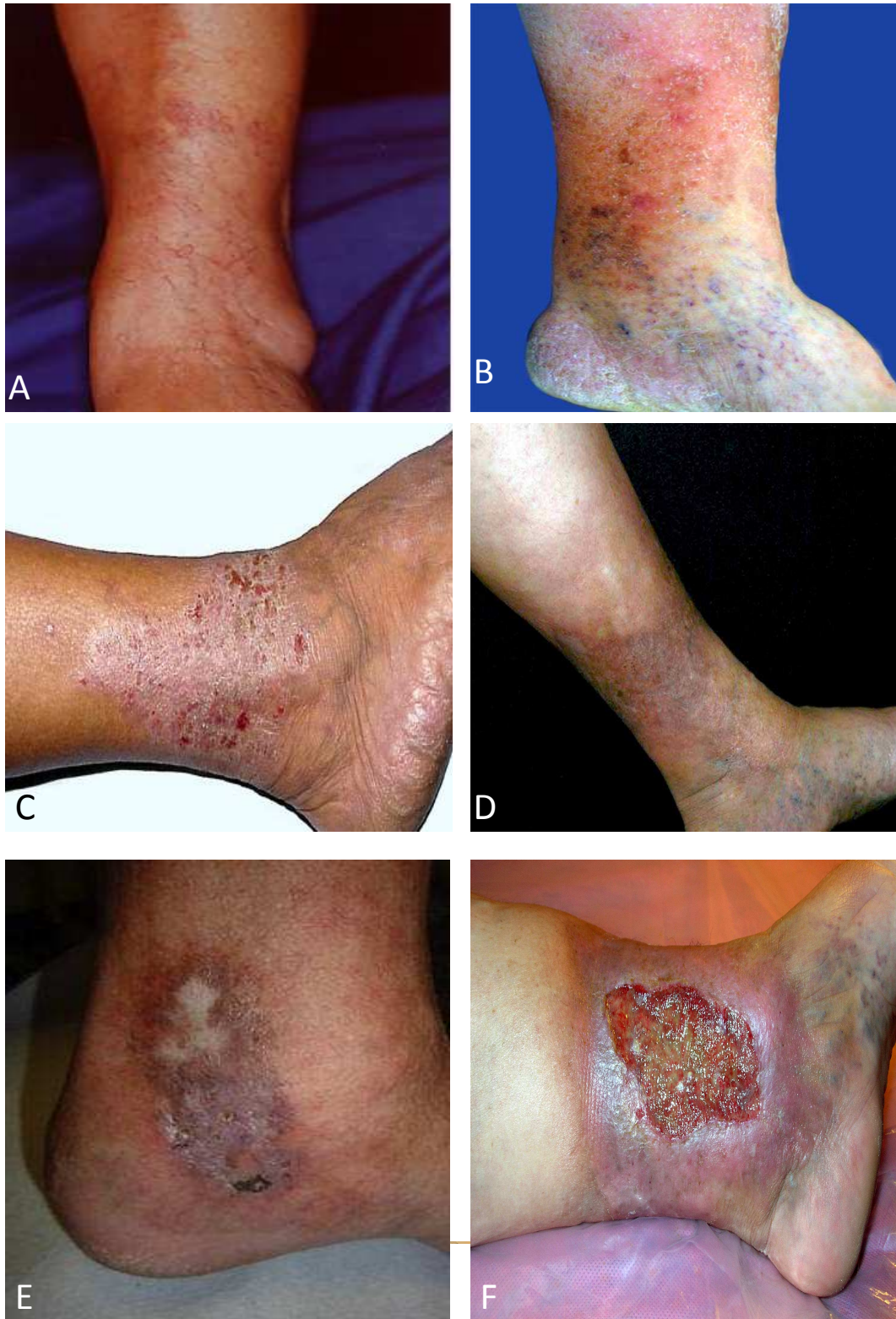
- Úlceras arteriales (Figura 5B): constituyen aproximadamente entre el 10-20% de los casos, y cerca del 25% de las UC en piernas presentan una etiología mixta arterial y venosa. Típicamente son muy dolorosas, suelen presentar una apariencia estrellada o perforada, con bordes abruptos, con una escara negra o amarillenta central, ausencia de tejido de granulación y presencia de eritema periférico.

Suelen aparecer en zonas acras, en los pies sobre áreas de presión o de apoyo, y se asocian habitualmente a antecedentes de traumatismo. Se caracterizan por presentar otros signos de insuficiencia arterial en la extremidad afectada que incluyen la frialdad y atrofia cutánea, la pérdida de pelo, los pulsos distales disminuidos o ausentes, el relleno capilar disminuido con una duración superior a 4-5 segundos y/o las uñas engrosadas con una onicodistrofia, onicogrifosis e hiperqueratosis subungueal. Es común la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad y el síndrome metabólico.

Estos pacientes suelen presentar una historia personal de claudicación intermitente, con dolor de la extremidad afectada durante el ejercicio que mejora con el reposo, y en estadios avanzados, el dolor aparece en reposo y empeora con la

elevación de la extremidad. Sin embargo, la ausencia de claudicación intermitente no excluye la presencia de enfermedad arterial periférica.

Se diagnostica principalmente por la técnica de índice tobillo-brazo (ITB) y la angiografía. Para el tratamiento es fundamental la revascularización mediante la cirugía bypass o procedimientos de radiología vascular. Asimismo, es primordial que los pacientes abandonen el tabaco y se recomienda la realización de dieta equilibrada y ejercicio físico regular.



*Figura 4: Signos clínicos de EVC incluyendo edema (A), hiperpigmentación (B), eczema (C), lipodermatoesclerosis (D), atrofia blanca (E), ulceración (F)<sup>13,14,24,29</sup>.*



- Úlceras neuropáticas (Figura 5C): constituyen aproximadamente el 5% de los casos. Típicamente se caracteriza por una disminución de la sensibilidad y entumecimiento o parestesias de la extremidad afectada. Estas úlceras son comúnmente asintomáticas y suelen presentar los bordes bien definidos con la piel periférica periulcerosa engrosada e hiperqueratósica. Se localizan más frecuentemente en el pie sobre áreas de presión y sobre prominencias óseas, con afectación más frecuente sobre la piel suprayacente a la cabeza de los metatarsianos y el tarso.

Suelen aparecer en pacientes diabéticos y se origina por un doble mecanismo: un componente isquémico por la arteriosclerosis generalizada que provoca una disminución del flujo sanguíneo, oxígeno y nutrientes a los tejidos; y por otro lado un componente neuropático por una disminución de la sensibilidad que predispone a traumatismos repetidos y presión en el pie. Se requiere para el diagnóstico una medida de los niveles séricos de glucosa y el ITB. Suelen complicarse con infecciones bacterianas prolongadas y osteomielitis subyacente.

Con respecto al tratamiento, es fundamental evitar los traumatismos y presión locales, realizar un adecuado desbridamiento quirúrgico del tejido desvitalizado, la prevención y el manejo correcto de la infección, el control estricto de la glucemia y los procedimientos de revascularización individualizados según las características del paciente.

- Úlceras por presión (Figura 5D): resultan del aumento prolongado de presión sobre una prominencia ósea, provocando anoxia tisular y muerte celular. Se localizan con más frecuencia sobre el área del maléolo y del tarso y suelen aparecer en pacientes encamados y hospitalizados. El tratamiento depende fundamentalmente de eliminar la fuente de presión externa, realizar cambios posturales, y la curación individualizada de la úlcera mediante limpieza, desbridamiento de tejido necrótico y apósito apropiado.



*Figura 5: Úlceras cutáneas en miembros inferiores de etiología venosa (A), arterial (B), neuropática (C), por presión (D)<sup>13,14,24,29</sup>.*

Existen otras causas menos frecuentes de ulceración que se especifican a continuación:

- Úlcera hipertensiva de Martorell (Figura 6A): suelen aparecer en pacientes con hipertensión arterial grave, mal controlada y de larga evolución. Típicamente son muy dolorosas con presencia de tejido necrótico. Aparecen habitualmente sobre el área del maléolo medial o lateral. Se originan por isquemia tisular secundaria a un aumento de resistencia vascular. A nivel histológico se observa un engrosamiento de la túnica media de la pared arterial sin evidencia de arteriosclerosis ni calcificación. El tratamiento consiste en un control adecuado y estricto de la tensión arterial y un manejo individualizado de la úlcera.

- Colagenopatías (Figura 6B): las enfermedades del tejido conectivo que con más frecuencia originan UC son el lupus eritematoso y la artritis reumatoide. La etiopatogenia es multifactorial y pueden ser secundarias a fármacos (corticoides), vasculitis, isquemia arterial o insuficiencia venosa. Las artropatías con dificultad funcional pueden originar también un fallo de la bomba muscular que provoca una

disminución del retorno venoso. Las UC de etiología vasculítica suelen ser múltiples, profundas, necróticas y con una distribución atípica. Para su diagnóstico se requiere una biopsia punch y para la curación es fundamental el tratamiento específico de la colagenopatía.

- Fenómeno de Raynaud (Figura 6C): se origina por el vasoespasmo de las arterias y las arteriolas en respuesta al frío y al estrés emocional y/o mecánico. Puede ser primario o secundario a enfermedades sistémicas como las colagenopatías, siendo la esclerodermia la patología más frecuentemente asociada. Las UC suelen aparecer en zonas acras, habitualmente en los dedos, y se caracterizan por ser muy dolorosas y con tejido necrótico.

- Tumores cutáneos (Figura 6D): las neoplasias que pueden originar ulceración con más frecuencia son especialmente el carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide y el melanoma. Se estima que hasta el 2% de las UC son malignas pero la prevalencia exacta es desconocida porque suelen estar infradiagnosticadas. El diagnóstico se realiza por confirmación histológica mediante biopsia de la base y del margen ulceroso y el tratamiento es la extirpación quirúrgica.

- Enfermedades infecciosas (Figura 6E): las UC infecciosas pueden aparecer secundarias principalmente a la erisipela, el ectima, la celulitis, y la fascitis necrotizante. El microorganismo más frecuentemente detectado es *Streptococcus pyogenes*. Otras causas infecciosas menos frecuentes son la tuberculosis, la sífilis, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus, micobacterias atípicas y hongos.

- Pioderma gangrenoso (Figura 6F): se caracteriza por una UC habitualmente solitaria o raramente múltiple, de aparición brusca, en ocasiones precedida por un traumatismo, muy dolorosa, profunda, de fondo purulento y de bordes bien definidos, violáceos y sobreelevados con eritema periférico. En más de la mitad de los casos se asocia con una enfermedad sistémica, que por orden de frecuencia de mayor a menor destacan la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis y los trastornos hematológicos. Se diagnostica por la correlación clínico-histológica.

Para el tratamiento se requieren corticoides sistémicos u otros inmunosupresores como la ciclosporina.

- Trastornos hematológicos (Figura 6G): los trastornos más comunes que originan UC son la anemia falciforme, la trombocitemia, la talasemia y la policitemia vera. La UC pueden originarse por disminución de la perfusión arterial, la formación de trombo y/o la oclusión vascular. Requieren un tratamiento específico de la patología de base y un manejo individualizado de la úlcera.

- Necrobiosis lipóidica (Figura 6H): suele manifestarse como una placa eritematosa amarillenta atrófica bien definida con telangiectasias. Suele estar asociada a diabetes mellitus y su etiopatogenia es desconocida pero se sugiere un mecanismo multifactorial que incluye microangiopatía, neuropatía, alteraciones del colágeno y del sistema inmune. El tratamiento tiene escasa eficacia y suele ser con AINES y corticoides.



*Figura 6: UC en miembros inferiores de etiología hipertensiva (A), por conectivopatía (B), Raynaud (C), carcinoma basocelular (D), infecciosa (E), pioderma gangrenoso (F), hematológica (G), necrobiosis lipóidica (H)<sup>13,14,24,29</sup>.*

<b>Insuficiencia venosa</b>	Reflujo u obstrucción venosa, disfunción bomba muscular
<b>Insuficiencia arterial</b>	Arteriosclerosis, tromboembolismos, émbolos por colesterol, tromboangeitis obliterante
<b>Alteraciones de la microcirculación</b>	Fenómeno de Raynaud, esclerodermia, hipertensión arterial (úlceras de Martorell), aumento de la viscosidad sanguínea (paraproteinemias, leucemias)
<b>Lesiones físicas o químicas</b>	Úlceras por presión, traumatismos, quemaduras, agentes corrosivos (escleroterapia)
<b>Infecciones bacterianas</b>	Ectima infeccioso, ectima gangrenoso, gangrena gaseosa, fascitis necrotizante, ántrax, carbunco, sífilis, úlcera de Buruli, lepra, lupus vulgar tuberculoso, chancro tuberculoso
<b>Infecciones víricas</b>	Herpes crónico, úlceras por citomegalovirus
<b>Infecciones por parásitos y hongos</b>	Leishmaniasis, pie de Madura, esporotricosis
<b>Úlceras neuropáticas</b>	Diabetes, siringomielia, tabes dorsal
<b>Vasculitis</b>	Vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa
<b>Trastornos hematológicos</b>	Anemia de células falciformes, trombocitemias, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma
<b>Alteraciones de la coagulación</b>	Síndrome antifosfolípido, déficit de factor V, de factor XIII, de antitrombina III, de proteína C o S, púrpura fulminans
<b>Tumores cutáneos</b>	Carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma, linfomas, sarcomas
<b>Úlceras por fármacos</b>	Warfarina, heparina, hidroxiurea, metotrexato, sulpiride, extravasación de citostáticos
<b>Dermatosis</b>	Pioderma gangrenoso, necrobiosis lipóidica, paniculitis, eritema indurado
<b>Enfermedades metabólicas</b>	Diabetes, déficit de prolidasa, calcifilaxia, calcinosis cutis, porfiria cutánea tarda, hiperoxaluria
<b>Colagenopatías</b>	lupus eritematoso, artritis reumatoide

*Tabla 3: Causas de ulceración en las piernas<sup>14,33</sup>.*

	Venosa	Arterial	Neuropática
<b>Localización</b>	Maléolo medial y lateral, parte posterior pierna, circunferencial	Maléolo, tibia, talón, dorso pie, dedos, puntos de apoyo/presión, prominencias óseas	Planta sobre cabeza de metatarsianos, talón, otros puntos de presión
<b>Morfología</b>	Márgenes irregulares, base roja o rosada, exudado frecuente, fibrina, tejido de granulación	Base seca, fondo liso, tejido necrótico, márgenes bien definidos	Aspecto perforado, base eritematosa, exposición de estructuras subyacentes
<b>Callosidad</b>	No	Raro	Borde hiperqueratósico
<b>Temperatura</b>	Templada	Templada o frío	Templada
<b>Dolor</b>	Habitualmente leve, pero puede ser grave, mejora en decúbito, con la elevación, el reposo, y con la compresión	Grave, empeora en decúbito o durante la deambulación	No
<b>Pulsos</b>	Presentes	Ausentes	Presentes o ausentes
<b>Síntomas frecuentes</b>	Prurito, exudado abundante	Claudicación	Ausencia de sensación de tacto, dolor, temperatura y vibraciones, parestesias
<b>Deformidades</b>	No	No	Frecuente
<b>Cambios cutáneos</b>	Venas varicosas, eritema, piel seca, pigmentación marrón-grisácea, edema, eczema, atrofia blanca lipodermatoesclerosis	Piel fría y pálida, pérdida de anejos, uñas hipertróficas y distróficas	Pérdida de pelo, piel seca, edema, resorción ósea
<b>Reflejos</b>	Presentes	Presentes	Ausentes
<b>Bordes</b>	Excavados, edematosos	Planos	Planos
<b>ITB</b>	$\geq 0,8$	$< 0,8$ falsamente elevado en calcificación de vasos	Normal, excepto componente arterial asociado
<b>Factores de riesgo</b>		Diabetes, hipertensión, tabaco, dislipemia	Diabetes, lepra, congelación
<b>Complicaciones</b>	Dermatitis contacto alérgica		Osteomielitis

Tabla 4: características diferenciales de UC de etiología venosa, arterial y neuropática<sup>13,14,24,29</sup>.

### **1.1.10.- PATOLOGÍAS ASOCIADAS**

Los pacientes de edad avanzada con UV en las piernas con frecuencia presentan de manera concomitante otras patologías médicas que incluyen la anemia, el asma, la angina de pecho, la celulitis de la extremidad inferior, la depresión, la hipertensión arterial, el edema de miembros inferiores, la neumonía, la osteoartritis y la infección del tracto urinario.

También se ha demostrado que diversas entidades y factores se asocian con el desarrollo de una UV de la pierna tales como el asma, la celulitis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la trombosis venosa profunda, la diabetes mellitus, el edema de miembros inferiores, la osteoartritis, la insuficiencia arterial periférica de la extremidad inferior, la artritis reumatoide, el antecedente de cirugía de cadera, la cirugía venosa previa, el sexo femenino y la edad avanzada.

Además se ha observado que algunas enfermedades pueden tener una menor probabilidad de desarrollar una UV de la pierna como la angina, el accidente cerebral vascular, la depresión, el cáncer, el infarto de miocardio, la neumonía y la infección del tracto urinario<sup>50</sup>.

### **1.1.11.- DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de las UV es habitualmente clínico<sup>14,16,24,37</sup>. Una historia personal de UV previa constituye el factor de riesgo más importante el desarrollo de ulceración recurrente. Se requiere una historia clínica exhaustiva y una exploración física completa, con atención especial a las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados (Tabla 5).



<b>Historia familiar</b>	Enfermedades cardiovasculares y úlcera venosa crónica
<b>Antecedentes personales</b>	Eventos tromboembólicos pasados o presentes, signos y síntomas de EVC y tratamientos previos
<b>Hipertensión venosa</b>	Patologías que causen disfunción muscular de la bomba, aumento de la resistencia para el retorno venoso, o daño de las válvulas venosas
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	Hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia, arteriosclerosis, síndrome metabólico
<b>Fármacos</b>	Causantes de ulceración: warfarina, heparina, hidroxiurea, metotrexato, sulpiride, extravasación de citostáticos Alteran la cicatrización: hidroxiurea, los anticoagulantes, los citostáticos, los AINES, la colchicina, los corticoides y otros inmunosupresores
<b>Historia de ulceración previa</b>	Localización, etiología, tiempo de evolución, duración, curso, tratamientos realizados, número de recurrencias, posibles desencadenantes
<b>Ulceración presente</b>	Tiempo de evolución, tratamientos previos, localización, síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón), sintomatología en la extremidad afectada (debilidad, calambres musculares, presión, parestesias, disminución de la sensibilidad termoalgésica, entumecimiento), factores relacionados, desencadenantes, de mejoría o de empeoramiento (reposo, deambulación, compresión, sedestación, bipedestación estática, elevación de la extremidad, frío), impacto físico, psicológico y social
<b>Dolor</b>	Tipo, localización, intensidad, extensión, factores agravantes o atenuantes

*Tabla 5: datos clínicos que se recomienda recoger para una adecuada y correcta anamnesis en un paciente con úlceras cutáneas<sup>13,15,16,26,33,34,51</sup>.*

El examen físico detallado de la extremidad inferior debe incluir<sup>13,16,33,34</sup>:

- Valoración de los signos cutáneos de EVC: venas dilatadas, edema, lipodermatoesclerosis, atrofia blanca, hiperpigmentación, dermatitis o eczema. En presencia de edemas deberían descartarse otras causas posibles (Tabla 2).
- Valoración de otras lesiones cutáneas en la extremidad afectada para descartar otras causas de ulceración (Tabla 4).
- Exploración de la movilidad activa y pasiva de la articulación del maléolo, ya que constituye un componente fundamental para el funcionamiento correcto de la bomba de contracción muscular.
- Palpación de los pulsos pedios y tibiales posteriores.
- Medición de la temperatura corporal y la presión arterial.
- Exploración neurológica: reflejos y sensibilidad.
- Descripción de las características individuales de la úlcera (tabla 6):

Una valoración global que aborde todos los aspectos clínicos del paciente y de la UC ayuda al diagnóstico etiológico y de las enfermedades concomitantes y, asimismo, favorece alcanzar un conocimiento del estado actual de la herida.

Algunas pruebas complementarias pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico, determinar la etiología y la severidad, localizar el sitio anatómico principal afectado, identificar la enfermedad arterial periférica concomitante y servir de ayuda al manejo terapéutico. La pulsioximetría actualmente no se realiza en la práctica clínica, pero puede ser una herramienta útil en estudios de investigación<sup>16</sup>.

<b>Número de úlceras</b>	Cuantificar la cantidad de úlceras presentes
<b>Localización en la pierna</b>	Medial, lateral Anterior, posterior Tercio proximal, medio, distal
<b>Distribución</b>	Unilateral, bilateral
<b>Área de la superficie</b>	Márgenes y medición de los 2 ejes máximos perpendiculares (marcador sensible de la evolución y curación)
<b>Tamaño</b>	Longitud, anchura, profundidad
<b>Exudado</b>	Cantidad, calidad (serosa, sanguinolenta, purulenta), olor
<b>Bordes</b>	Socavado, macerado, esclerosado, ampolloso (marcador de progresión), hallazgos de carcinoma
<b>Base o lecho</b>	Fibrina, tejido necrótico o desvitalizado, tejido de granulación, color, olor, exposición de hueso o tendón
<b>Signos de epitelización</b>	Presentes o ausentes
<b>Piel perilesional</b>	Color normal, eritematoso o violáceo, induración, edema, calor
<b>Signos de celulitis</b>	Presentes o ausentes
<b>Iconografía</b>	Fotografía dermatológica

*Tabla 6: Características clínicas de la úlcera*<sup>13,16,33,34</sup>.

Las pruebas de imagen más frecuentemente realizadas son<sup>13,23,24,33,37</sup>:

- Ultrasonografía dúplex<sup>52-55</sup>: es una herramienta diagnóstica fácil, no invasiva, barata y reproducible, constituyendo la técnica de elección gold-standard para valorar la anatomía y fisiología venosa. Nos aporta información valiosa para evaluar la afectación del sistema venoso superficial, perforante o profundo y determinar la presencia de obstrucción, reflujo o ambos. Combina imágenes en modo B a tiempo real de venas superficiales y profundas con pulso Doppler de flujo sanguíneo.

El Doppler identifica los vasos sanguíneos, la localización anatómica, la dirección, el patrón (laminar, turbulento) y la velocidad de flujo. El reflujo venoso patológico se produce cuando es superior a 0,5 segundos. Esta técnica permite diferenciar otras entidades que pueden producir clínica similar a la EVC como el quiste de Baker, el hematoma, el aneurisma arterial, y otras masas de tejidos blandos.

Esta herramienta está indicada en las siguientes situaciones: diagnóstico clínico altamente sugestivo no confirmado de insuficiencia venosa u obstrucción venosa; signos y/o síntomas dudosos de EVC; casos atípicos como aparición temprana en menores de 40 años ó tras traumatismos; casos de ulceración que puedan beneficiarse de procedimientos ablativos venosos; y EVC clínicamente sospechada que no responde a tratamiento conservador habitual. También es fundamental para valorar la posibilidad de remitir al cirujano vascular.

- Índice tobillo-brazo (ITB)<sup>14,56</sup>: consiste en obtener mediante un ecógrafo doppler de mano la presión arterial sistólica en la arteria pedia o tibial posterior y dividirla por la presión arterial sistólica de la arteria radial. Es una técnica diagnóstica barata, rápida, reproducible, fácil e inocua. Se utiliza principalmente para determinar la presencia y la gravedad de la enfermedad arterial periférica, identificando el grado de estenosis con un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 99%.

Es una técnica diagnóstica de realización obligatoria en pacientes con pulsos débiles o ausentes, factores de riesgo de enfermedad arterial periférica y presencia de úlcera en localizaciones atípicas. En todos los pacientes con UVC se recomienda la realización del ITB previo a cualquier tratamiento que incluya la compresión<sup>16</sup>.

Si el ITB presenta un valor en torno a 1 se considera normal. El vendaje compresivo puede considerarse seguro en un paciente con un ITB superior o igual a 0,8. Los pacientes con claudicación intermitente y úlceras de etiología mixta arterial y venosa suelen presentar un ITB entre 0,5 y 0,8. En estos casos la terapia compresiva es un procedimiento no seguro que requiere una correcta valoración del balance riesgo-beneficio y utilizar sistemas inelásticos con precaución. Los pacientes que

presentan claudicación en reposo con ITB inferior a 0,5 sugieren isquemia crítica, por lo que en estos casos deberían ser valorados por Cirugía Vascular<sup>14</sup>.

El ITB debe interpretarse con precaución en pacientes diabéticos y/o con insuficiencia renal crónica por el riesgo de calcificación vascular, dado que el ITB puede dar un resultado falsamente elevado y ocultar por tanto una isquemia arterial, por lo que en estos pacientes se requiere otras pruebas de imagen que confirmen el diagnóstico etiológico de la UC<sup>16</sup>.

- Angiografía: es una técnica invasiva, cara y asociada a diversas complicaciones como la trombosis venosa profunda y las relacionadas con la administración de contraste intravenoso. Sirve para diagnosticar trombosis venosa profunda y da información objetiva sobre la anatomía y funcionamiento del sistema venoso.

- Analítica sanguínea<sup>33</sup>: en los pacientes con UC puede realizarse la determinación de una analítica básica midiendo los niveles séricos de glucosa, creatinina, urea, albúmina plasmática, lípidos, electrolitos y los valores de hemoglobina. Todos estos valores nos permitirán conocer factores relacionados con una cicatrización retardada como la hipoproteinemia, la anemia, la hipovitaminosis A, C o E. Actualmente no hay análisis bioquímicos específicos que determinen las causas del retraso de cicatrización en UVC. Otras determinaciones analíticas pueden ser necesarias ante la sospecha clínica de otras causas de UC.

- Biopsia cutánea punch<sup>16</sup>: sólo debería realizarse en casos de úlceras crónicas atípicas, o sospecha de etiología maligna o enfermedades diagnosticables histológicamente tales como la vasculitis, el pioderma gangrenoso, o la necrobiosis lipoídica. También está indicado ante una úlcera crónica que no evoluciona adecuadamente tras un tratamiento correcto con un plazo prudencial de 3 o más meses. Asimismo, sirve para detectar presencia de biofilms o realizar cultivo cuantitativo.

- Cultivos bacterianos<sup>16</sup>: generalmente la mayoría de las UC están colonizadas por bacterias *Gram* negativas y *Gram* positivas, principalmente *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, y *Pseudomonas*. La colonización no está asociada con un retraso en la cicatrización. Sin embargo, la infección origina una dificultad para la cicatrización y se define cuando se detectan más de 100.000 bacterias por gramo de tejido.

La realización del cultivo sólo está indicado ante la presencia de signos clínicos de infección como la presencia de celulitis, fiebre, aumento del dolor, rápida extensión del área de la ulceración, mal olor, aumento del exudado sin edema acompañante, friabilidad, ausencia del tejido de granulación, color grisáceo, o ausencia de mejoría tras la cumplimentación de un tratamiento correcto. En estos casos, se requiere la recogida de una muestra de tejido para cultivo cualitativo y cuantitativo, previa limpieza de la úlcera con suero, mediante biopsia de la base de la úlcera o mediante la inyección y aspiración de 1-2 mL de solución salina estéril en la dermis periférica de la úlcera.

Hay que evitar la toma de muestra por raspado de la superficie de la úlcera por elevado porcentaje de falsos positivos secundarios a la detección de microorganismos contaminantes y también evitar la recogida de muestras para cultivo del tejido necrótico.

- Pruebas epicutáneas: la incidencia de alergia de contacto aumenta con la duración de la úlcera. Están indicadas cuando en una UVC aparecen signos cutáneos de dermatitis o de eczema que no ceden con emolientes o corticoides tópicos.

Varios estudios han demostrado que los principales sensibilizadores tópicos son la lanolina, los antibióticos, los antisépticos, los conservantes, los emulsionantes, las resinas y el látex. En los pacientes con signos de eczema es recomendable el *patch-test* con una batería específica de UC, que incluya apósitos, vendajes, emolientes, y los ingredientes más utilizados para detectar los sensibilizantes y así evitar su exposición<sup>16</sup>.

### 1.1.12.- TRATAMIENTO

Las estrategias terapéuticas esenciales son las siguientes: mejoría de los síntomas, reducción del edema, tratamiento de la lipodermatoesclerosis, alivio del dolor, mejoría de la calidad de vida, curación de las úlceras y prevención de la recurrencia. El tratamiento debe ser individualizado según las características del paciente y de la enfermedad<sup>16,24,37,57,58</sup>. A continuación se detallan las diversas modalidades terapéuticas para las UV.

#### A. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

La curación de las UV se basa inicialmente en la adopción de unos estilos de vida y hábitos de salud adecuados y unos cuidados diarios de la ulceración:

- Es primordial una limpieza diaria suave de la UC en cada cambio de apósito y posteriormente secar de manera cuidadosa<sup>13,16,33</sup>. La limpieza se lleva a cabo con suero fisiológico o una solución salina isotónica evitando el uso de colorantes, jabones y fragancias. La limpieza se realiza con la menor fuerza mecánica posible para arrastrar los restos necróticos sin causar trauma en el lecho ulceroso.

El objetivo es conseguir una úlcera de fondo limpio con tejido de granulación en su base, que mejora las tasas globales de curación. Unas condiciones de ambiente húmedo, hipoxia y pH bajo consiguen estimular la migración celular, la cicatrización e impedir la infección bacteriana.

- Los emolientes constituyen un pilar básico<sup>13,33</sup>. Deben ser aplicados en la piel perilesional y presentan múltiples ventajas y funciones. Mantienen una barrera cutánea intacta, reducen el prurito, previenen la sequedad y las fisuras, impiden el contacto con sustancias irritantes químicas, y finalmente previenen el desarrollo de UC.

Los emolientes se aplican mejor con la piel húmeda y los más utilizados son la vaselina, el aceite mineral, y el aceite de dimeticona de silicio. La lanolina debería evitarse por riesgo elevado de sensibilización en la dermatitis de estasis. El óxido de

zinc aplicado sobre los márgenes de la ulceración proporciona además una barrera protectora impermeable a los irritantes e impide la maceración.

El eczema de estasis habitualmente responde a emolientes, pero con frecuencia se requieren corticoides tópicos que también resultan útiles en los casos de presencia de tejido de granulación exuberante que sobresale por encima de los bordes de la úlcera.

- La presencia de tejido desvitalizado aumenta el riesgo de infección bacteriana local y de sepsis, reduce la tasa de curación de heridas y disminuye la efectividad de las terapias tópicas y antibióticos sistémicos.

Es fundamental el desbridamiento de tejido necrótico y los restos de fibrina de forma minuciosa para favorecer la formación de tejido de granulación sano, eliminar células senescentes y enzimas proteolíticas, y mejorar la epitelización<sup>13,24,33,59</sup>. El desbridamiento puede realizarse por diversos métodos que incluyen los métodos quirúrgico, mecánico o enzimático, siendo habitualmente de elección el método mecánico mediante el empleo de una cureta, tijeras o bisturí para eliminar los restos necróticos justo al nivel del tejido viable.

No hay evidencia científica de preferencia de un método de desbridamiento sobre otro, ya que no se ha demostrado que uno sea más apropiado o con mayor efectividad que otro. No se aconsejan la miel ni larvas como agentes desbridantes<sup>16</sup>.

- La mayoría de las guías recomiendan la elevación de la pierna por encima del nivel del corazón durante 30 minutos de tres a cuatro veces al día ó 1-2 horas dos veces al día para reducir el edema, mejorar la microcirculación y promover la curación de UC. Sin embargo, sin otras medidas añadidas habitualmente es inadecuada para el tratamiento de ulceración y es más eficaz cuando se combina con la terapia de compresión<sup>56</sup>.

- El ejercicio físico, caminar durante 30-60 minutos al día y realizar ejercicios de flexión de tobillo en sedestación han demostrado que aumenta la función de la bomba muscular y la tasa de curación<sup>45,60</sup>.



- Valorar y corregir el estado nutricional, los problemas sociales añadidos, y el estado psicológico del paciente<sup>33,51</sup>.

## **B. APÓSITOS**

Son un componente fundamental en el cuidado diario de la úlcera<sup>51,61-63</sup>. Los apósitos controlan el exudado y el olor, alivian la sensación de dolor local, disminuyen la tasa de infección<sup>57</sup>, mantienen un entorno con temperatura, humedad y pH adecuados para facilitar el desbridamiento autolítico, previenen la formación de costras, favorecen el crecimiento de tejido de granulación, estimulan la actividad mitótica, la proliferación de fibroblastos, la angiogénesis, la migración de queratinocitos, la epitelización y la cicatrización<sup>33</sup>.

Los apósitos se caracterizan por su composición y sus diversas propiedades que incluyen la conformación, la adherencia y la capacidad de absorción. Las propiedades ideales para un apósito son las siguientes: crear un ambiente húmedo, promover la cicatrización, no adherirse a la UC, no producir trauma ni dolor al renovarse, capacidad para absorber el exudado excesivo, mantener un cambio gaseoso, impermeabilidad a los microorganismos, aceptabilidad por parte del paciente, facilidad de uso y coste aceptable<sup>33,51</sup>.

Existen múltiples y diferentes apósitos que incluyen apósitos oclusivos, películas adhesivas semipermeables, apósitos no adherentes simples, materiales compuestos, películas transparentes, gasa de parafina, colágenos, hidrogeles, hidrocoloides, alginatos, espumas, y antimicrobianos<sup>16</sup>. El tipo específico de apósito utilizado no afecta significativamente a la tasa de curación de la úlcera cuando también se utiliza la terapia de compresión simultáneamente<sup>64</sup>.

Una revisión sistemática de 42 estudios estudia la eficacia de los apósitos no adherentes con apósitos de alginato (60 pacientes), hidrocoloide (792 pacientes), hidrogel (151 pacientes), y espuma (253 pacientes), y como conclusión no se encuentra evidencia para apoyar la superioridad de cualquier tipo de apósito sobre otro cuando se aplican bajo el vendaje multicapa de compresión apropiada. No se

halla evidencia sobre la eficacia de los diferentes apósitos en pacientes que no toleran el vendaje multicapa<sup>65</sup>, y actualmente se sugiere la utilización de apósitos simples no adherentes<sup>16</sup>.

Las ventajas o desventajas relativas de los diferentes tipos de apósitos y la selección del tipo de apósito dependen de las características de la úlcera, la cantidad de exudado, la frecuencia de los cambios de apósito, el coste, las necesidades del paciente, la comodidad, la disponibilidad, la facilidad de aplicación, y la evitación de alérgenos.

En la práctica clínica, varios apósitos se utilizan durante el curso del cuidado de una UVC:

- Los vendajes oclusivos aumentan la velocidad de epitelización por estimular la síntesis de colágeno, y crean un ambiente hipóxico en el lecho ulceroso que fomenta la angiogénesis<sup>66</sup>. Las tasas de infección con vendajes oclusivos son inferiores a las tasas de infección en el cuidado general de las UC. Esto puede ser debido a varios factores como la protección barrera efectiva y la reducción de pH local. Los apósitos hidrocoloides oclusivos son fáciles de aplicar, y pueden reducir el dolor.
- Los apósitos de gasa de baja adherencia requieren cambios diarios o más frecuentes, ya que el drenaje y el olor pueden establecer un problema, pero estos apósitos son de bajo coste.
- Los hidrogeles y los apósitos de alginato son muy absorbentes y se adaptan bien a las úlceras intensamente exudativas<sup>67</sup>.
- Los hidrocoloides pueden ayudar con el desbridamiento de la UC y también pueden proporcionar una barrera protectora frente a los exudados. Además reducen el dolor, son fáciles de aplicar, de bajo coste y, con frecuencia, son preferidos por los pacientes.

- Las partículas de plata se han incorporado a diversos materiales como partículas nanocristalinas de plata, iones de plata y sulfadiazina de plata<sup>68-70</sup>. Su uso se asocia con una disminución en el recuento de bacterias de la herida. Estos agentes liberan niveles más altos de plata que la crema de sulfadiazina de plata, son citotóxicos y pueden alterar la cicatrización<sup>70</sup>.

### C. TERAPIA DE COMPRESIÓN

Se erigen como un pilar básico para el tratamiento de las UVC<sup>16,24,26,37,51,71-75</sup>. La compresión presenta múltiples ventajas: reduce la distensión de las venas superficiales, proporciona una mayor efectividad de la bomba muscular, favorece el drenaje venoso y linfático, aumenta la velocidad del flujo sanguíneo, revierte el gradiente de presión entre los capilares y el espacio intravascular, disminuye la presencia de citoquinas proinflamatorias en el exudado, estimula la fibrinólisis y la trombólisis, previene el flujo retrógrado, reduce el edema tisular, incrementa la temperatura de la UC y contribuye a una protección física contra los traumatismos. La efectividad aumenta con el movimiento activo del maléolo, por lo que se recomienda la deambulación y el ejercicio físico regular complementario.

La terapia de compresión está contraindicada en las siguientes situaciones: insuficiencia arterial severa, dermatitis en fase aguda, insuficiencia cardíaca aguda o descompensada, celulitis aguda no tratada e ITB inferior a 0,5. Además debe emplearse con precaución en pacientes con artritis reumatoide.

Para la elección del tipo de compresión se deben de tener en cuenta varios factores tales como la preferencia del paciente, el estilo de vida, la tolerancia, la frecuencia requerida de aplicación, el nivel de experiencia profesional y el tamaño y la forma de la pierna.

La compresión debería ser aplicada sólo por personal entrenado con una formación adecuada y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El sistema de vendaje ideal debe ayudar en la disminución del edema y ser capaz de ofrecer altas presiones de trabajo cuando el paciente camina y presiones relativamente bajas durante el descanso. Se recomienda la compresión más fuerte tolerable. Se gradúa de

manera que la presión sea mayor en la zona del maléolo y disminuya progresivamente hacia la rodilla. Al inicio, los pacientes deben ser evaluados en las primeras 24-48 horas por la aparición de posibles complicaciones<sup>16</sup>.

La compresión puede ser utilizada con seguridad en pacientes con UVC con un ITB superior o igual a 0,8 donde la presión óptima necesaria para corregir la hipertensión venosa no está bien definida, pero generalmente se acepta una presión externa de 35-40 mm Hg en el maléolo. También se puede utilizar en pacientes seleccionados con úlcera mixta arterial y venosa que presenten un ITB entre 0,5 y 0,8 ó pacientes diabéticos con un ITB inferior a 0,8. En estos casos se recomienda una compresión externa de 20-25 mm Hg con una vigilancia estrecha bajo el asesoramiento de especialistas en Cirugía Vascular.

El vendaje de compresión multicomponente de alta presión libre de látex debería ser usado de forma rutinaria y es la terapia de primera línea que se recomienda para el tratamiento de UVC<sup>16,71</sup>.

La eficacia de la compresión está ampliamente recogida en la literatura. Una revisión de siete ensayos clínicos analiza la eficacia del uso de la terapia de compresión en la curación de las UV de la pierna comparado con la ausencia de medidas de compresión. Se concluye que la compresión aumenta las tasas de curación de la UV en comparación con la ausencia de compresión<sup>71</sup>.

Otro estudio demuestra la eficacia del tratamiento de la compresión en UV de la pierna. Se indica que la compresión incrementa las tasas de curación comparado con el tratamiento sin compresión, los sistemas de vendaje multicomponente son más eficaces que los sistemas de vendaje de un solo componente, los sistemas multicomponente con un vendaje elástico muestran una tasa de curación más rápida que los de vendaje inelástico, los sistemas de vendaje de dos capas presentan una eficacia similar que los de cuatro capas, y los sistemas de alta compresión tienen una tasa de curación mayor que los de baja compresión<sup>76</sup>.

El tratamiento de alta compresión durante 12 semanas en UVC exhibe una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con respecto a la energía, el dolor, las emociones, el sueño, el aislamiento social y la actividad física<sup>77</sup>.

#### D. TRATAMIENTOS TÓPICOS<sup>16,33,78,79</sup>

- Yodo cadexómero: un ensayo clínico señala que mejora la tasa de curación en comparación con la atención estándar, con y sin compresión (RR: 2.17; IC 95%: 1.3-3.6)<sup>78</sup>. Sin embargo, el régimen de tratamiento realizado es complejo y no está claro si los resultados son extensibles a la mayoría de los entornos clínicos. Se ha documentado como efecto adverso el hipertiroidismo inducido por yodo<sup>80</sup>.

Una revisión sistemática de 10 ensayos de calidad variable evalúa su eficacia<sup>79</sup>. Sólo tres de ellos incorporan específicamente la compresión para todos los pacientes. Dos de ellos se agrupan y exponen que el yodo cadexómero se asocia con la curación completa a las 4-6 semanas (RR: 6.72; IC 95 %: 1.56-28.95), la reducción del tamaño de la úlcera y la disminución en la colonización por *Staphylococcus aureus*. Esto apoya cierta evidencia de beneficio como complemento a la compresión.

- Miel<sup>81</sup>: 19 ensayos clínicos utilizan la miel de abeja como tratamiento de heridas. Aunque sólo dos son en pacientes con UVC, éstos se combinan (476 pacientes) y señalan que no hay un beneficio significativo en la cicatrización en 12 semanas.

- Antibióticos y antisépticos tópicos<sup>26,51,78</sup>: no hay suficiente evidencia para la recomendación de antibióticos tópicos como mupirocina, ni de antisépticos como clorhexidina, peróxido de hidrógeno, povidona yodada, peróxido de benzoilo, ni fenitoína tópica. No los debemos emplear de forma rutinaria ya que son irritantes, no mejoran las tasas de curación, pueden causar sensibilización por contacto, pueden retrasar la cicatrización, y además son tóxicos *in vitro* para los queratinocitos, los fibroblastos, los monocitos y los granulocitos.

- Sulfadiazina argéntica<sup>26,82</sup>: una revisión expone que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario en la prevención de la infección o aumento de la cicatrización. Además puede inducir resistencia bacteriana, hipersensibilidad en forma de dermatitis de contacto o reacción alérgica importante, y posible toxicidad sistémica.
- Los factores de crecimiento y terapia celular<sup>37,83-86</sup>: varios factores de crecimiento juegan un papel en la cicatrización de heridas y pueden aumentar la tasa de curación de UVC, incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento transformante, factores de crecimiento similares a la insulina, y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF).

Varios estudios demuestran que la aplicación tópica y perilesional de GM-CSF es seguro y puede promover la curación de úlceras en piernas actuando sobre los procesos de inflamación, homeostasis, proliferación y maduración.

- Injertos cutáneos y equivalentes de piel humana: incluyen fibroblastos criopreservados, derivados y sustitutos dérmicos, queratinocitos autólogos, y trasplante alogénico<sup>33,87</sup>. Tienen un coste muy elevado y pueden considerarse en UVC grandes o refractarias a la terapia de compresión, pero no se consideran una alternativa a esta última. Pueden estimular la cicatrización y aliviar el dolor en UVC<sup>24,37,83</sup>. Se han utilizado con éxito en UC crónicas de la pierna, con tasas de curación de hasta el 75%. Sin embargo, pueden presentar riesgo de contaminación, compromiso vascular y susceptibilidad a traumatismos.

Una revisión sistemática de 17 ensayos compara los injertos de piel (autoinjerto o aloinjerto) con la atención estándar para curar UVC de las piernas. Los ensayos son generalmente de tamaño pequeño y de calidad metodológica deficiente con una gran variabilidad en la definición de la gravedad de las úlceras, en las características de la atención estándar y en la duración del ensayo. No muestran evidencia de beneficio para el injerto<sup>88</sup>.

Otros dos ensayos comparan la atención estándar con los sustitutos dérmicos de doble capa, utilizando en ambos la terapia de compresión ( $n = 345$ ), y describen un RR de la curación con la piel artificial de 1.51 (IC 95%: 1.22-1.88) tras seis meses de tratamiento. La fiabilidad de este efecto beneficioso se reduce por la ausencia de un análisis por intención de tratar en el más grande de los dos ensayos ( $n = 309$ ). Además las tasas de recurrencia no difieren significativamente entre los dos grupos durante el periodo de estudio de 12 meses. Se indica en estos trabajos que los sustitutos dérmicos de doble capa en combinación con el uso del vendaje de compresión aumentan la curación de la UV en comparación con el apósito simple y la compresión<sup>16</sup>.

El producto Apligraf<sup>87</sup> es un equivalente de piel humana de doble capa aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y actualmente utilizado en varios países para su uso en las UVC. En un ensayo multicéntrico controlado aleatorizado ( $n = 275$ ) se evalúa su eficacia en UV, recibiendo en todos los casos terapia de compresión<sup>89</sup>. Hay más pacientes curados a los 6 meses cuando son tratados con Apligraf más compresión que con la terapia de compresión sola (63% vs 49%;  $p = 0,02$ ). El tiempo medio de curación completa es significativamente más corto con Apligraf (61 vs 181 días). Es un tratamiento seguro, no inmunogénico, y particularmente eficaz en UC crónicas, grandes, profundas, refractarias y de tiempo de evolución superior a 6 meses.

- Membrana amniótica<sup>90,91</sup>: se ha utilizado con éxito en úlceras vasculares de larga evolución refractarias al tratamiento estándar, demostrando que puede reducir significativamente el área de la úlcera, el dolor, y el tiempo necesario para su epitelización. Se sugiere que puede favorecer el crecimiento, la adhesión y la diferenciación de los queratinocitos y prevenir su apoptosis. La membrana amniótica puede presentar propiedades antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica, antiangiogénica y reepitelizadora.

- Plasma rico en plaquetas<sup>92,93</sup>: múltiples trabajos, predominantemente series de casos y estudios prospectivos, muestran buenos resultados en UC crónicas refractarias que no responden al tratamiento habitual. Sin embargo, presentan una gran variabilidad con respecto al tamaño y a la etiología de las UC, así como una

metodología de obtención y aplicación distinta del plasma rico en plaquetas, lo que dificulta obtener una protocolización de su uso. En la mayoría de los casos el tratamiento se aplica en formulación en gel, pero existen casos de aplicación gel e inyectado o exclusivamente inyectado.

- Otras terapias. No hay suficiencia evidencia para recomendar las siguientes terapias por falta de eficacia en UVC: oxígeno hiperbárico<sup>94</sup>, terapia electromagnética<sup>95</sup>, ultrasonidos<sup>96</sup>, compresión neumática intermitente<sup>97</sup>, tratamiento con láser y luz infrarroja<sup>98</sup>, terapia de presión negativa o cierre asistido por vacío<sup>99</sup>.

## E. TRATAMIENTOS ORALES

- Aspirina: puede acelerar la curación de UVC y es útil en pacientes que no presentan contraindicaciones para su uso<sup>37,100,101</sup>. Un ensayo clínico controlado aleatorio incluye a 20 pacientes y estudia la eficacia de la aspirina 300 mg diarios en la curación de las UV de las piernas<sup>102</sup>. Se señala que el tratamiento con aspirina durante cuatro meses da lugar a la curación de úlceras en el 38% de los pacientes en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo de placebo ( $p < 0,007$ ). También observan una reducción significativa en el tamaño de la úlcera en el 52% de los pacientes en el grupo de aspirina en comparación con el 26% de los del grupo placebo ( $p < 0,007$ ). Un estudio prospectivo de 40 pacientes controlado con placebo expone un aumento de la tasa de curación en pacientes tratados con aspirina<sup>103</sup>.

- Simvastatina<sup>104</sup>: un estudio randomizado a doble ciego controlado de 66 pacientes analiza el efecto de simvastatina comparado con placebo, adyuvante al manejo estándar y terapia de compresión. Se indican que las úlceras de un tamaño inferior o igual a 5 cm, curan el 100% con el fármaco mientras que solo el 50% con placebo (RR: 0.10; IC 95%: 0.0141-0.707). La media de tiempo de curación para úlceras menores de 5 cm es de  $6,89 \pm 0,78$  semanas para el grupo de simvastatina y  $8,40 \pm 1,13$  semanas para el grupo de placebo. Entre las úlceras mayores de 5 cm, el 67% cicatrizan con el hipolipemiente, con un tiempo medio de  $9,17 \pm 1,07$  semanas, mientras que ninguna cura con placebo (RR: 0.33; IC 95%: 0.132-0.840). El grupo del medicamento exhibe disminución del índice de calidad de vida postratamiento ( $p$



< 0,001). No se documentan efectos adversos. Los autores concluyen que la simvastatina 40 mg/día comparado con placebo y adyuvante al tratamiento estándar y compresión, se asocia con una mejoría significativa de la tasa y el tiempo de curación y calidad de vida en el tratamiento de UV. Se desconoce el mecanismo de acción exacto y sugieren un mecanismo vasodilatador, angiogénico e inmunomodulador.

- Fracción flavonoide purificada micronizada: un meta-análisis de cinco ensayos clínicos controlados aleatorios de mala calidad, con un rango distinto de períodos de seguimiento, de los que sólo dos son controlados con placebo, reporta el beneficio de la terapia con fracción flavonoide purificada micronizada (Daflon® 500 mg dos veces al día) en las tasas de curación<sup>105</sup>.

- Mesoglicano: un ensayo clínico controlado aleatorio multicéntrico compara mesoglicano (30 mg administrados como inyección intramuscular diaria durante tres semanas, seguido de 100 mg por vía oral al día) con placebo en 183 pacientes con UVC que reciben la terapia de compresión. El criterio de valoración principal es la curación de la UC. A las 24 semanas de tratamiento el RR de curación es 1.48 (IC 95%: 1.5-2.9) a favor de mesoglicano. En comparación con otros estudios, las UC son de corta duración y con alta tasa de curación. También hay diferencias entre los grupos en el uso no estandarizado de vendaje compresivo<sup>106</sup>.

- Estanozolol: es un esteroide anabólico oral que puede estimular la fibrinólisis sanguínea, con mejoría de la lipodermatoesclerosis y aumentar la rapidez de curación de úlceras. Puede reducir el dolor, la induración de UV y lipodermatoesclerosis<sup>37</sup>.

- Pentoxifilina: en un estudio se expone eficacia a dosis de 400-800 mg cada 8 horas, como complemento a la terapia compresiva<sup>107</sup>. Se sugiere que puede aumentar el flujo sanguíneo microcirculatorio, estimular la fibrinólisis, disminuir la viscosidad sanguínea con efecto antitrombótico, modificar la actividad leucocitaria, aunque el mecanismo de acción exacto es desconocido<sup>16,37</sup>.

Una revisión sistemática de 11 ensayos clínicos controlados aleatorios compara la pentoxifilina con placebo o ningún tratamiento<sup>108</sup>. El tratamiento con pentoxifilina (400 mg tres veces al día) mejora la tasa de curación de las UVC de las piernas en un 21% (RR: 1.56; IC 95%: 1.14-2.13) cuando se usa como adyuvante a la compresión, y mejora la tasa de curación en un 23% cuando se usa sin compresión. Aparecen más efectos adversos en el grupo de pentoxifilina que en el de placebo, aunque la diferencia no es significativa, y casi la mitad de los efectos adversos son gastrointestinales. Los medicamentos con potenciales interacciones con pentoxifilina son los AINE.

Una revisión analiza 9 trabajos del uso de pentoxifilina para tratar UV de piernas en 572 pacientes e indican que la pentoxifilina (800 mg 3 veces al día) parece ser un tratamiento efectivo adyuvante a la terapia de compresión<sup>109</sup>.

- Zinc: se han reportado 6 ensayos clínicos controlados aleatorios pequeños sobre el efecto moderado de la terapia con zinc, con variaciones sustanciales en términos de la duración del tratamiento, el seguimiento y la comparabilidad, y con una evidencia limitada<sup>110</sup>.

- Antibióticos<sup>33,78,79</sup>: El uso rutinario de antibióticos sistémicos no reduce la colonización bacteriana ni mejora las tasas de curación, y además puede causar la aparición de resistencias bacterianas. Los antibióticos sistémicos están indicados en casos de presencia de signos y/o síntomas sugestivos de infección tales como fiebre, aumento del dolor, aumento del calor local, aumento de eritema de la piel circundante, linfangitis y aumento rápido del tamaño de la úlcera.

Inicialmente se debería recoger una muestra para cultivo y pautarse un tratamiento antibiótico empírico dirigido a los microorganismos *Gram* positivos y negativos, incluyendo *Pseudomonas*, a la espera de los resultados del antibiograma.

Los pacientes con infecciones que progresan rápidamente, especialmente si se asocia con fiebre y otros signos de toxicidad sistémica, deben ser hospitalizados y recibir antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. Los diabéticos son más propensos a desarrollar infecciones de evolución rápida.

### 1.1.13.- PREVENCIÓN

Se debería ofrecer a los pacientes de alto riesgo unas medidas generales fundamentales que incluyen programas de ejercicio físico regular para toda la vida, el control del peso, la dieta, los emolientes y barreras protectoras para disminuir el riesgo de desarrollo de UC.

Los pacientes con antecedentes personales de UVC curada para disminuir la tasa de recurrencia precisan además de las medias de compresión graduada<sup>15,16,26</sup>.

En los pacientes con IVC y antecedentes de UV en la pierna, las medias de compresión graduadas bien equipadas y colocadas distalmente a la rodilla restauran la competencia del sistema venoso y reducen la tasa de recurrencia. Después de la curación de la UV se recomienda el uso continuado indefinido de las medias de compresión graduadas y se les debe ofrecer la compresión más fuerte tolerable con la que pueden ajustarse<sup>16,24,71,111-113</sup>. La eficacia para disminuir la recurrencia depende principalmente de la exactitud de ajuste y de la presión generada.

La media o vendaje de compresión debe extenderse desde los dedos de los pies hasta las rodillas, siendo tan importante el gradiente de presión alcanzada como la presión máxima absoluta. Las medias de compresión están disponibles con amplia variabilidad de tamaño, longitud, compresión y clase. En la práctica clínica las medias de compresión de una misma clase no son capaces de producir una presión adecuada similar. La elasticidad de las medias disminuye con el tiempo y los lavados, por lo que se deberían reemplazar al menos cada 3-6 meses.

La compresión recomendada generalmente varía de acuerdo con la clasificación CEAP. Así, en los pacientes con un grado CEAP C2-C3 se recomienda una presión de 20-30 mm Hg, aquellos con un grado C4-C5 se recomienda una presión de 30-40 mm Hg, los pacientes con UV recurrentes deben utilizar una presión de 40-50 mm Hg, y los pacientes con grado C6 ó úlceras activas requieren una compresión alta de 50 a 60 mm Hg<sup>26</sup>.

En EEUU hay 4 clases de medias de compresión basadas en la magnitud de compresión ejercida en el maléolo: las medias de compresión de clase I ejercen una presión de 20 a 30 mm Hg y están indicadas para venas varicosas, edema leve, o debilidad muscular; las de clase II ejercen una presión de 30 a 40 mm Hg y están indicados para la IVC moderada con edema moderado y venas varicosas; las de clases III ejercen una presión de 40-50 mm Hg y las de clase IV una presión igual o superior a 60 mm Hg y estas últimas se indican para la IVC grave con edema grave<sup>24,26</sup>. Sin embargo, en Europa las recomendaciones son distintas.

Clase de compresión	Clasificación Europea
Clase 1	18-21 mm Hg
Clase 2	23-32 mm Hg
Clase 3	34-46 mm Hg
Clase 4	49-70 mm Hg
Clase 4 super	60-90 mm Hg

*Tabla 7: Grado de compresión recomendado según la clase y la presión en Europa<sup>24,26</sup>.*

#### 1.1.14.- CIRUGÍA

Los pacientes con UVC de más de seis meses de evolución o que tienen UV recurrentes deberían ser sometidos a una ultrasonografía dúplex para evaluar e identificar los segmentos de la insuficiencia venosa susceptibles a las terapias de ablación<sup>24,26,114,115</sup>.

Un trabajo demuestra que las terapias de ablación venosa no mejoran las tasas de curación de la UV pero sí disminuyen las tasas de recurrencia de manera significativa tras 12 meses de la curación (12% frente a 28%) con un RR de -2.76 (IC 95%: -1.78 a -4.27). Esta cirugía demuestra beneficio terapéutico en los pacientes con reflujo venoso superficial y reflujo venoso profundo segmentarios<sup>116</sup>.

Otras técnicas mínimamente invasivas utilizadas para tratar las venas safenas incluyen la escleroterapia con espuma guiada por ultrasonido, la ablación por radiofrecuencia, y la terapia con láser endovenoso. La evidencia de los ensayos clínicos actuales sugiere que estas terapias mínimamente invasivas son al menos tan eficaces como la cirugía en el tratamiento de vena safena mayor.

La cirugía de venas superficiales mediante ligación o esclerosis ofrece una disminución en la tasa de recurrencia solo si las venas profundas son competentes. Sin embargo la cirugía de venas superficiales no ha demostrado mejorar la tasa de curación de úlceras venosas.

## **1.2.- SEVOFLURANO**

### **1.2.1.- GENERALIDADES**

El sevoflurano, descrito por primera vez en 1972<sup>117</sup>, es un agente anestésico halogenado derivado de éter, en formulación líquida al 100% para inhalación del vapor. Está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos de pacientes adultos y niños hospitalizados o ambulatorios<sup>118-120</sup>.

El sevoflurano es comúnmente utilizado durante el acto anestésico por sus efectos primordiales de hipnosis e inmovilidad, y es uno de los anestésicos volátiles más ampliamente utilizados actualmente dado que puede aplicarse a un rango muy variable de pacientes por su excelente perfil de seguridad. El producto se conserva en un envase ámbar de naftalato de polietileno de 250 mL, y a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, presentando una adecuada estabilidad física y química<sup>121</sup>.

Se administra habitualmente mediante inhalación a través de un vaporizador calibrado, con un valor medio de concentración alveolar mínima (CAM) variable según la edad. La CAM disminuye con la edad y con la incorporación de óxido nitroso. Es un líquido incoloro, volátil, no inflamable, sin aditivos ni conservantes<sup>118</sup>.

Es un agente de acción rápida, no irritante, con baja solubilidad en sangre independientemente de la edad, y eliminación pulmonar rápida del 95-98% del compuesto<sup>119,120</sup>. Del 2 al 5% de sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450 a hexafluoroisopropanol, resultando en formación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono. El hexafluoroisopropanol se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta por la orina. Es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético<sup>118-120,122</sup>. Otros agentes anestésicos volátiles como desflurano y en menor proporción isoflurano y enflurano pueden dañar la capa de ozono terrestre, pero el riesgo parece ser inexistente para sevoflurano ya que la molécula no contiene cloro ni bromo<sup>123</sup>.

El fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida previa y en sujetos con susceptibilidad genética de hipertermia maligna. Se debe administrar con precaución en individuos con prolongación del intervalo QT, con elevación de la presión intracraneal, y con trastornos mitocondriales. La FDA también recomienda su uso con precaución en pacientes con enfermedad renal concomitante. Sin embargo, no se ha reportado potencial de nefrotoxicidad<sup>119,120,124</sup>, y el riesgo de hepatotoxicidad es mínimo o nulo<sup>119,123,125-127</sup>, por lo que puede administrarse en pacientes con deterioro de la función renal y hepática y en obesos.

Presenta una excelente tolerancia hemodinámica con un perfil de seguridad favorable en pacientes cardiopatas<sup>119</sup>. Se ha publicado su seguridad y su eficacia cuando se administra concomitantemente con la mayoría de los fármacos más frecuentemente utilizados en intervenciones quirúrgicas como medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, relajantes del músculo esquelético, antibióticos, hormonas y análogos sintéticos, hemoderivados, benzodiazepinas, opiáceos, barbitúricos y fármacos cardiovasculares<sup>118,119</sup>.

Se ha demostrado su seguridad en embarazadas para la anestesia durante la cesárea y también durante la anestesia neonatal<sup>120,128,129</sup>. Sin embargo, la ficha técnica del sevoflurano indica que dado la falta de estudios adecuados y bien controlados en el embarazo y la lactancia, no debe utilizarse si no es claramente necesario y en caso de su uso en la lactancia se recomienda la interrupción de la lactancia durante las 48 horas posteriores a la administración de sevoflurano<sup>118</sup>.

### 1.2.2.- EFECTOS ADVERSOS

La mayoría de las reacciones adversas son transitorias y tienen un grado de gravedad de leve a moderado. Puede producir con mayor frecuencia depresión cardio-respiratoria y a nivel del SNC dosis dependiente, que se corrige disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano<sup>118,119</sup> (Tablas 8, 9).

Pueden aparecer aumentos transitorios de los niveles de fluoruro inorgánico en el suero durante y después de la anestesia con sevoflurano, alcanzando su pico en las dos horas siguientes a la administración y desaparecen a las 48 horas siguientes. En los ensayos clínicos, las concentraciones elevadas de flúor no se asocian con el deterioro de la función renal<sup>118,119</sup>.

No hay evidencia concluyente de efectos de los anestésicos volátiles sobre la reproducción humana y la integridad cromosómica. No se ha demostrado con clara evidencia anomalías en niños recién nacidos de mujeres anestesiadas con sevoflurano durante el embarazo<sup>123,130,131</sup>. No hay trabajos que reseñen que la exposición ambiental al sevoflurano interfiera con el rendimiento óptimo en test psicológicos, pero sí con otros anestésicos.

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy frecuentes	Agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Somnolencia Mareo
<b>Trastornos cardiacos</b>	Muy frecuentes Frecuentes	Bradicardia Taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes Frecuentes	Hipotensión Hipertensión
<b>Trastornos respiratorios</b>	Muy frecuentes Frecuentes	Tos Molestias respiratorias Laringoespasma
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes Frecuentes	Náuseas Vómitos Hipersecreción salivar
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	Resfriado Pirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Glucosa en sangre anormal Test de función del hígado anormal Recuento de células blancas en sangre anormal Aumento de fósforo en sangre

Tabla 8: reacciones adversas más frecuentes<sup>118,119</sup>.



<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacción anafiláctica Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Convulsiones Distonía
<b>Trastornos cardiacos</b>	Intervalo QT alargado Torsade de pointes Parada cardiaca
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo Disnea Sibilancias
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hepatitis Fallo hepático Necrosis hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito Exantema Urticaria Dermatitis de contacto Edema facial
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Hipertermia maligna Molestias en el tórax

*Tabla 9: reacciones adversas post-comercialización documentadas y notificadas<sup>118,119</sup>.*

### **1.2.3.- EXPOSICIÓN AMBIENTAL EN TRABAJADORES SANITARIOS**

La exposición laboral al sevoflurano en trabajadores sanitarios al inhalar concentraciones ambientales puede producir mareo, cefalea, náuseas, malestar general, bradicardia, disminución de la frecuencia respiratoria, hipotensión, escalofríos y somnolencia. Excepcionalmente una alta concentración de sevoflurano en el aire ambiental puede causar pérdida de conciencia por desaturación arterial periférica<sup>132,133</sup>. También puede provocar irritación cutánea con enrojecimiento y sequedad, e irritación ocular con eritema y dolor<sup>133,134</sup>.

La inhalación de anestésicos volátiles puede originar leucopenia perioperatoria por inducción de apoptosis linfocítica periférica dosis y tiempo dependiente<sup>135</sup>.

La detección y determinación en tiempo real de las concentraciones ambientales de sevoflurano se puede realizar con una alta sensibilidad y rapidez mediante una espectrometría de masas de reacción de transferencia de protones<sup>136</sup>.

En dos estudios se sugiere un perfil de eliminación bifásica del sevoflurano inhalado en trabajadores expuestos<sup>137,138</sup>. Una primera fase de exhalación rápida donde el volumen residual de sevoflurano dentro de los pulmones es exhalado y otra fase más lenta de eliminación de aproximadamente tres horas.

En los hospitales del oeste de Europa las salas de quirófano están habitualmente equipadas con sistemas de ventilación eficientes y las concentraciones de los anestésicos en el aire no exceden los límites de exposición ocupacional<sup>123,130,131,133</sup>.

Las publicaciones parecen revelar que los riesgos asociados a la exposición ambiental crónica a anestésicos volátiles son bajos, pero no pueden descartarse. Por este motivo, se han determinado unos límites de control para disminuir el riesgo potencial de efectos adversos derivados de la exposición ocupacional crónica de anestésicos volátiles (Tabla 10).

	N <sub>2</sub> O	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano
<b>Reino Unido (1996)</b>	100	10	50	50	-	-
<b>EEUU (1994)</b>	25	2	2	2	2	2
<b>Alemania (1995)</b>	100	5	-	-	-	-
<b>Francia (1987)</b>	25	2	-	2	-	-
<b>Italia (1994)</b>	100	2	2	2	-	-
<b>Dinamarca (1988)</b>	100	5	2	-	-	-
<b>Suecia (1993)</b>	100	5	10	10	-	-
<b>Bélgica (1993)</b>	50	50	75	-	-	-
<b>Austria</b>	-	5	-	-	-	-
<b>Noruega</b>	100	5	2	2	-	-
<b>Suiza</b>	100	5	10	10	-	-
<b>España (2003)</b>	50	50	75	50	-	-

*Tabla 10: datos del valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) en partes por millón (ppm) de varios países y año de publicación<sup>131,132,139-141</sup>.*

El valor en EEUU hace referencia a la concentración máxima y duración total de exposición recomendable por el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional, mientras que los valores de los países europeos hacen referencia a la exposición durante ocho horas de trabajo.

El VLA-ED estándar de sevoflurano no ha sido establecido en Europa por falta de estudios epidemiológicos que demuestren los riesgos sanitarios, pero en un futuro el nivel recomendado se espera que sea similar a los valores de isoflurano o enflurano, entre los 10 y 20 ppm<sup>123,131,142</sup>.

Hoerauf et al. en 1997 detectan picos de exposición de 10 ppm del sevoflurano durante la inducción de la anestesia a pesar de disponer de adecuado nivel de ventilación y extracción de gases anestésicos, siendo el anestesiólogo el individuo más expuesto<sup>130</sup>.

Este mismo autor en 1999 encuentra que los niveles de sevoflurano suelen exceder los niveles recomendados en EEUU en aproximadamente el 50% del tiempo y aconseja utilizarlo con precaución en mujeres en edad fértil<sup>131</sup>.

En dos trabajos se confirma que la exposición ambiental a isoflurano, desflurano y sevoflurano se disminuye conforme aumenta la distancia del personal sanitario de la vía aérea del paciente<sup>143,144</sup>.

Un estudio realizado en España mide los niveles ambientales de sevoflurano y óxido nitroso en la zona respiratoria del anestesiólogo de un quirófano durante la anestesia inhalatoria de 24 niños<sup>132</sup>. Se recogen datos sobre los síntomas clínicos del cirujano y la enfermera relacionados con la exposición laboral. Con el dispositivo de extracción de gases consiguen una exposición durante la jornada laboral de 0,43 ppm para sevoflurano (0,2 veces el VLA-ED vigente recomendado en España), manteniéndose incluso inferior a los límites en EEUU que son los más estrictos publicados (0,5 ppm en combinación con óxido nitroso). Se reduce hasta en un 94% el nivel de contaminación ambiental en quirófano consiguiendo una menor incidencia de efectos adversos en el personal sanitario expuesto. El cirujano y la enfermera presentan mayor incidencia de malestar general, cefalea y detectan más olor a gas anestésico, pero los síntomas pueden ser debidos a otras causas. En España, se ha sugerido un VLA de 20 ppm (100 veces inferior al que produce efectos clínicos).

Mediante los equipos con circuito circular, máscaras ajustadas, sistemas de aire acondicionado y ventilación adecuados con absorción de anhídrido carbónico

espirado y reciclado de los gases espirados, se puede aplicar anestesia con bajos flujos y así se disminuye la contaminación ambiental<sup>130,131</sup>.

#### 1.2.4.- EFECTO VASODILATADOR

Varias publicaciones evidencian que los anestésicos volátiles halotano, isoflurano, enflurano y desflurano presentan un efecto vasodilatador por inhibición directa de las proteínas contráctiles del músculo liso vascular<sup>137,145-148</sup>.

Buljubasic et al. señalan el efecto inhibitorio directo de halotano e isoflurano sobre las células del músculo liso vascular por una inhibición de los canales de calcio tipo L de mecanismo desconocido<sup>149</sup>, pero otros trabajos sugieren que este efecto puede ser causado por un aumento de los niveles de adenosina-monofosfato cíclico 3'5' y guanosina-monofosfato cíclico 3'5' que provocarían una inhibición de la actividad de los canales de calcio tipo L<sup>150,151</sup>.

En varios estudios se indica que el isoflurano y el halotano pueden inhibir la relajación vascular dependiente de endotelio por mecanismo desconocido posiblemente relacionado con la vía del óxido nitroso<sup>152-154</sup>. El isoflurano tiene efecto cardioprotector por actividad antiinflamatoria a causa de una inhibición de la disfunción endotelial coronaria mediada por neutrófilos, mediante un mecanismo de acción independiente de los canales de potasio<sup>155</sup>. El isoflurano puede tener también un efecto protector de la vasculatura atenuando las alteraciones hemodinámicas y patológicas asociados a la inflamación<sup>156</sup>.

El sevoflurano también ofrece efecto vasodilatador similar a los anestésicos halotano, isoflurano, desflurano y enflurano pero los mecanismos de acción son diferentes<sup>157,158</sup>. Izumi et al. reportan que el sevoflurano tiene un efecto directo inhibitorio del músculo liso vascular independiente del endotelio, y de mecanismo desconocido<sup>159</sup>.

Un estudio *in vitro* investiga el efecto de sevoflurano sobre el tono muscular en arterias mesentéricas de ratas, analizando las concentraciones de calcio intracelular y la activación de proteínas contráctiles<sup>160</sup>. Este trabajo concluye que el sevoflurano

inhibe la contracción muscular mediante una reducción de la concentración de calcio intracelular y una inhibición de la sensibilidad al calcio de los miofilamentos en las células del músculo liso vascular. El primer efecto se produce principalmente a causa de una inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje que impiden el transporte transmembrana de calcio, mientras que el segundo efecto parece ser mediado por unos mecanismos desconocidos de regulación intracelulares o de membrana. Hattori et al. exponen que el sevoflurano puede tener un efecto vasodilatador de los vasos linfáticos por inhibición de la contracción<sup>161</sup>.

### **1.2.5.- EFECTO ANALGÉSICO**

#### **A. ANALGESIA CENTRAL**

En múltiples publicaciones se ha evidenciado que los agentes anestésicos inhalatorios halogenados producen un efecto analgésico central por inhibición de la excitabilidad neuronal en la médula espinal que contribuye a la inmovilidad y al bloqueo de la respuesta adrenérgica a los estímulos dolorosos<sup>162-167</sup>.

También se ha señalado que los anestésicos halotano, enflurano, isoflurano, desflurano y sevoflurano administrados en ratas pueden inhibir la nocicepción espinal con una potencia y duración relativamente similares<sup>162,168-171</sup>.

Las altas concentraciones de los anestésicos volátiles pueden producir anestesia quirúrgica bloqueando el reflejo nociceptivo a los estímulos repetitivos. Sin embargo, valores subanestésicos pueden no presentar el mismo efecto<sup>172</sup>.

Con respecto al sevoflurano, un estudio experimental *in vitro* sobre la médula espinal de rata reporta por primera vez que puede tener un efecto analgésico reversible a nivel central dosis dependiente. Inicialmente se observa una disminución de la transmisión nociceptiva con una CAM superior a 0,75% de sevoflurano vaporizado en la médula. A partir de una concentración del 2% se exhibe una disminución del 75-80% tanto de la transmisión nociceptiva como de la no nociceptiva actuando en neuronas sensitivas de las astas dorsales y en las motoneuronas. A concentraciones superiores al 4% se puede reducir la transmisión

dolorosa hasta el 90%. Además estos hallazgos no se reproducen con el propofol intravenoso a concentraciones anestésicas clínicas y solamente lo evidencian a concentraciones superiores a las utilizadas habitualmente en clínica con una disminución de la transmisión dolorosa de hasta el 36% como máximo. Los autores concluyen que estos hallazgos pueden tener implicaciones clínicas por el efecto del sevoflurano en la transmisión de la información nociceptiva, la respuesta motora al estímulo doloroso y la integración somato-sensitiva durante la anestesia general<sup>173,174</sup>.

El sevoflurano puede bloquear la transmisión del estímulo doloroso mediante la potenciación de los neurotransmisores inhibitorios Ácido Gamma-Amino-Butírico tipo A (GABAA) y péptidos opioides por un mecanismo de acción agonista de sus receptores. A su vez puede inhibir la transmisión del estímulo doloroso y el reflejo motor nociceptivo por una acción antagonista sobre los receptores de los neurotransmisores excitatorios N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato (AMPA). Estos efectos además son dependientes de la dosis y de la duración de la exposición al sevoflurano<sup>164,175-179</sup>.

Richebe et al. indican que el sevoflurano inhalado al 1% en ratas puede prevenir el efecto hiperalgésico inducido por fentanilo y naloxona sin dolor inflamatorio por un mecanismo de acción antagonista sobre el receptor de NMDA<sup>180</sup>. Sin embargo, en ratas que experimentan dolor inflamatorio, el sevoflurano inhalado al 1-1,5% no ofrece tal efecto. Estos autores sugieren que el sevoflurano, a concentraciones clínicas habituales durante la cirugía, tiene un efecto débil para prevenir la hiperalgesia inducida por estímulos nociceptivos y altas dosis de opioides.

García-Fernández et al. exponen que la administración intratecal de sevoflurano en perros produce un bloqueo regional sensitivo-motor dosis dependiente y totalmente reversible, sin signos clínicos de toxicidad neurológica ni disminución de la conciencia<sup>162</sup>.

En algunos trabajos en humanos se demuestra que el sevoflurano inhalado a concentraciones subanestésicas carece de efecto analgésico<sup>181,182</sup>. Bourgeois et al. señalan que el sevoflurano inhalado tiene un efecto analgésico central subcortical

dosis dependiente durante la cirugía, pero suele requerir unas concentraciones superiores a las habitualmente utilizadas. Además los niños prepuberales necesitan mayores concentraciones de sevoflurano para tal efecto que los niños postpuberales y los adultos<sup>183</sup>.

El sevoflurano ofrece un efecto analgésico sinérgico con los opioides durante la cirugía<sup>184</sup>. Un estudio reporta el efecto analgésico de sevoflurano inhalado al 1,2-1,4% administrado de manera intermitente previo a las contracciones uterinas en pacientes embarazadas durante el parto. Los autores apuntan que en situaciones donde la analgesia epidural esté contraindicada, los anestésicos volátiles, particularmente el sevoflurano a dosis subanestésicas, pueden ser una alternativa terapéutica efectiva para el tratamiento del dolor durante el parto sin efectos adversos graves en la madre ni en el recién nacido<sup>128</sup>. Otro trabajo en pacientes embarazadas señala el efecto analgésico durante el parto de sevoflurano inhalado a concentraciones subanestésicas de 0,8% sin efectos adversos, excepto una ligera somnolencia en las embarazadas<sup>185</sup>. En ninguno de los dos estudios se evidencia un efecto de relajación muscular uterina con sevoflurano que dificultase el parto.

## **B. ANALGESIA PERIFÉRICA**

Chu et al. investigan en ratas el efecto analgésico periférico de la aplicación local en el tejido subcutáneo de halotano, isoflurano, enflurano, lidocaína y prilocaína comparadas con vehículos de suero salino o aceite de oliva<sup>186</sup>. La inyección subcutánea de los anestésicos inhalados crea un efecto analgésico cutáneo directo concentración dependiente, y a altas concentraciones puede causar analgesia cutánea completa. Este efecto analgésico es reversible y localizado en el área de inyección. Estos autores, basándose en el 50% de concentración efectiva, exponen que el orden de los fármacos según la potencia de mayor a menor es lidocaína, halotano, isoflurano, enflurano y procaína, con diferencias estadísticamente significativas, mientras que la inyección de los vehículos no produce analgesia cutánea.

Un estudio controlado aleatorizado doble ciego en voluntarios sanos analiza el efecto sobre el estímulo eléctrico de la aplicación local en el antebrazo de halotano, isoflurano y sevoflurano comparado con agua. Los volúmenes bajos de los agentes



anestésicos aumentan la respuesta al estímulo eléctrico, mientras que volúmenes altos no muestran efecto sobre la percepción del dolor<sup>187</sup>.

Fassoulaki et al. examinan el efecto de la aplicación local de diversos anestésicos halogenados, incluyendo halotano, isoflurano y sevoflurano, por espacio de 30 minutos sobre el antebrazo de voluntarios sanos. Tras la administración de los fármacos, las fibras nerviosas nociceptivas A $\delta$  presentan una disminución de la respuesta a la estimulación dolorosa mecánica y eléctrica, y se origina un efecto analgésico leve. El efecto analgésico local puede deberse a una presión parcial anestésica local efectiva que consiga bloquear el estímulo nociceptivo aferente de las fibras nerviosas. Los autores avisan que esta respuesta analgésica periférica no podría alcanzarse con el anestésico inhalado debido a las concentraciones subanestésicas alcanzadas a nivel periférico. Sin embargo, este resultado no parece ser suficiente para encontrar una aplicación clínica<sup>188,189</sup>.

Estudios electrofisiológicos *in vitro* han reportado que el sevoflurano puede inhibir el receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>), que se encuentra distribuido en el sistema nervioso central y periférico y actúa en el proceso de la nocicepción periférica y antinocicepción central<sup>190,191</sup>. Parece que el receptor 5-HT<sub>3</sub> puede modular el efecto analgésico e hipnótico inducido por el sevoflurano<sup>190</sup>.

#### 1.2.6.- EFECTO BACTERICIDA

Los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el crecimiento bacteriano han mostrado resultados contradictorios<sup>192-195</sup>. En múltiples trabajos *in vitro* diversos fármacos anestésicos han demostrado propiedades antibacterianas. Los anestésicos éter, halotano, isoflurano y enflurano presentan actividad bactericida frente a *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Serratia marcerens*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En estado líquido los anestésicos halogenados son bactericidas potentes, no así en su estado gaseoso y se sugiere un mecanismo de acción de efecto tóxico directo sobre las envolturas celulares actuando como disolvente<sup>196,197</sup>.

Martínez et al. indican que sevoflurano tiene efecto bactericida *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, de muestras obtenidas de pacientes, tanto para cepas sensibles como multirresistentes. Los autores desconocen el mecanismo de acción pero proponen que el sevoflurano no utiliza las mismas vías que los antibióticos convencionales y que, por tanto, obvia los mecanismos de resistencia que las bacterias han desarrollado frente a ellos. No se conocen las implicaciones clínicas de los resultados del estudio<sup>198</sup>.

Los estudios ultraestructurales y bioquímicos apoyan que los anestésicos inhalatorios pueden afectar de forma primaria a la pared celular de bacterias tanto sensibles como multirresistentes. También pueden tener efecto sinérgico con los antibióticos convencionales por un mecanismo desconocido, pero se cree que pueden alterar la permeabilidad celular por afectar a los mecanismos de transporte de la membrana y provocar un aumento de la sensibilidad al antibiótico convencional o un aumento de las concentraciones del antibiótico convencional en el citoplasma de la bacteria.

Estudios *in vitro* han demostrado que los microorganismos *Gram* negativos son menos resistentes a la acción antimicrobiana de anestésicos halogenados que los microorganismos *Gram* positivos. Los microorganismos *Gram* positivos presentan una capa de peptidoglicanos engrosada que dificulta la difusión del anestésico en la membrana celular.

Un experimento analizó el efecto *in vitro* de sevoflurano e isoflurano en su forma líquida sobre cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Actinobacter baumannii* y *Enterococcus faecium*. Isoflurano demostró una mayor y más rápida actividad antimicrobiana que sevoflurano frente a todas las cepas estudiadas. Los microorganismos *Gram* negativos fueron más sensibles. *Enterococcus faecium* fue resistente a ambos agentes. Los autores proponen que isoflurano y sevoflurano exhiben una actividad antibacteriana *in vitro* contra patógenos resistentes a antibióticos convencionales.

Diversos agentes anestésicos volátiles han exhibido otras actividades antiinfecciosas. Por ejemplo, se ha reportado la actividad fungicida *in vitro* del isoflurano frente a *Candida albicans*<sup>199</sup>, y la inhibición de la replicación de virus animales por halotano, enflurano e isoflurano<sup>200,201</sup>. La aplicación intravenosa en ratas de hexafluoroisopropanol, metabolito hidrosoluble primario del sevoflurano, aumenta la tasa de supervivencia en peritonitis séptica<sup>202</sup>.

### 1.2.7.- EFECTO CICATRIZANTE

Los anestésicos volátiles halotano, isoflurano y enflurano pueden atenuar la respuesta inflamatoria como consecuencia de una disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias producidas por células mononucleares y macrófagos tras la estimulación con lipopolisacáridos<sup>203-205</sup>.

Diversos anestésicos volátiles, incluyendo el sevoflurano, pueden modular la respuesta inmune, independientemente de la cirugía, hasta varios días después del tratamiento anestésico<sup>206-208</sup>. El sevoflurano en altas concentraciones puede modificar la distribución de los neutrófilos y los linfocitos en pacientes anestesiados<sup>209</sup>. Hofstetter et al. exponen que el sevoflurano puede atenuar la respuesta inflamatoria durante la endotoxemia<sup>210</sup>.

Lee et al. exploran en ratas el potencial cicatrizante de sevoflurano en comparación con oxígeno exponiendo defectos de piel completa al sevoflurano y al oxígeno en formulación de gases<sup>211</sup>. Se evidencia generalmente con el sevoflurano, sobre todo con un mayor tiempo de exposición a éste, un retraso en la cicatrización con una menor reducción del tamaño de la herida, una disminución de la síntesis de colágeno tipo I, ausencia de maduración de las fibras de colágeno, un mayor acúmulo de células inflamatorias de fase aguda, y una menor expresión del factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 y del factor de crecimiento fibroblástico básico, moléculas clave en el proceso de curación de las heridas. Estos autores concluyen que la exposición a sevoflurano puede alterar la fase inflamatoria del proceso de curación y retrasar el proceso de curación de las heridas por una disminución de los factores de crecimiento y de la síntesis de colágeno.

Sin embargo, faltan estudios para dilucidar realmente el efecto de los anestésicos volátiles sobre el proceso de curación de heridas y su mecanismo de acción.

### **1.3.- IMPACTO CLÍNICO DE LAS ÚLCERAS VENOSAS CRÓNICAS**

#### **1.3.1.- INTRODUCCIÓN**

La esperanza de vida ha ido aumentando en las últimas décadas, con el consiguiente envejecimiento de la población, y se espera que la población mayor de 65 años se triplique para el año 2050. Esto origina un aumento de las enfermedades crónicas dermatológicas, como las UVC<sup>20,212</sup>.

Las UVC constituyen actualmente un verdadero problema de salud pública con un gran impacto epidemiológico, físico, psicológico, económico y social. Destacan por la magnitud continuamente en crecimiento, el coste económico excesivamente elevado, las diversas comorbilidades y complicaciones médicas asociadas, los tratamientos múltiples y complejos requeridos, la atención médica multidisciplinar, el elevado número de consultas y visitas a los servicios sanitarios tanto al servicio médico como a la enfermería, y el impacto negativo global en todas las dimensiones de los pacientes, afectando principalmente a los aspectos físicos, funcionales, psicológicos, sociales, familiares y laborales.

Las UVC suelen provocar con elevada frecuencia una disminución significativa de la actividad física, la calidad de vida, la autonomía y de la independencia del paciente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, y aumentan el riesgo de otras comorbilidades como la obesidad, la ansiedad, la depresión y el aislamiento social<sup>16,24,26,213,214</sup>.

Los profesionales sanitarios debemos tener conciencia de esta patología médica ya que su prevalencia ha ido aumentando en las últimas décadas y también tenemos la importante labor de detectar los grupos de mayor riesgo de desarrollo de

esta enfermedad. Debemos actualizarnos con respecto a los métodos diagnósticos y alternativas terapéuticas disponibles.

Asimismo debemos estimular a la población de riesgo para la realización de unas medidas de prevención primaria adecuadas que fomenten la actividad física regular y la dieta y unas medidas de prevención secundaria para diagnosticar las UV en un estadio precoz. Así conseguiremos mejorar la morbilidad, la calidad de vida y la capacidad funcional, aumentar la tasa de curación, disminuir las complicaciones y el tiempo de duración para la curación completa y reducir las tasas de recurrencia<sup>16,23,24,26,213</sup>.

### **1.3.2.- COSTE ECONÓMICO**

Se estima que las heridas crónicas de cualquier etiología conllevan un coste sanitario de al menos 7 billones de dólares en todo el mundo<sup>215</sup>. Las UV originan un aumento sustancial en el número de visitas al especialista y de hospitalizaciones, y provocan una disminución significativa de la calidad de vida de los pacientes<sup>213</sup>. El gasto atribuido a la EVC constituye el 1-2% del presupuesto sanitario total de Europa<sup>216</sup>.

En Reino Unido se tasa el coste anual de tratar una sola UV entre 1.298 y 1.526 libras y, generalmente, las UV acarrear unos valores de tratamiento de 600 millones de libras anuales, que supone un 2% del total de los recursos sanitarios, sin contar los importes correspondientes al tiempo variable de cicatrización y el tiempo perdido respecto al absentismo laboral<sup>217,218</sup>.

Se valora que el precio de los apósitos utilizados en UV de las piernas para un tratamiento ambulatorio de 4 meses es superior a 2.500 dólares por paciente<sup>24</sup>.

En Suecia el pago anual calculado del tratamiento de una UV de menos de 6 meses de evolución corresponde a 1.827 euros, frente a 2.585 euros para una UV de más de 6 meses de evolución<sup>219</sup>.

En EEUU el gasto anual de UV puede variar entre 1,9 y 2,5 billones de dólares y se valora que el coste médico total promedio por paciente con UV era de 9.685 dólares, con una media de 3.036 dólares<sup>24</sup>. Del importe total del cuidado de UV, se evalúa que la atención domiciliaria, la hospitalización y el cambio de apósitos representan el 48%, 25% y 21% respectivamente<sup>220</sup>. En 2008 el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales de EEUU señala que el coste económico atribuido al manejo de úlceras está entre 20 y 25 billones de dólares, sin contar los valores asociados a la baja laboral y al sufrimiento humano<sup>23</sup>. Se expone que el importe total de UV en piernas es aproximadamente 4.000 dólares al mes por paciente y 16.000 dólares por tratamiento con un coste adicional de hasta 29.252 dólares para algunas heridas crónicas<sup>221</sup>.

No existen estudios epidemiológicos en España que estimen el impacto económico atribuido a las UV. Sin embargo, se valora que las UV originan 1.391.496 consultas anuales de Atención Primaria<sup>222</sup>.

### **1.3.3.- PRONÓSTICO**

Se considera que sólo el 50% de los pacientes con UC reciben un tratamiento adecuado y un 25% no tienen diagnóstico etiológico<sup>223</sup>. El 50-60% del total de las UV tienen un tiempo de evolución mayor de 6 meses, y de éstas entre el 55-60% mayor de 1 año<sup>34,224</sup>. Tras 24 semanas de tratamiento correcto se puede alcanzar la curación en el 30-60% de los casos, y tras 1 año en el 70-85%, pero un 15-30% nunca llegan a la curación completa<sup>225</sup>.

Entre los factores de peor pronóstico para la curación se incluyen el tiempo de larga evolución, el tamaño, la infección, el uso de antibióticos tópicos y sistémicos a largo plazo, la lipodermatoesclerosis severa, el antecedente personal de ulceración, la falta de cumplimentación correcta del tratamiento y una mala adherencia a la terapia compresiva<sup>24,26,33,34,226-228</sup>, siendo el tiempo de evolución y el tamaño los dos factores más importantes<sup>227</sup>. Así por ejemplo, se estima que una úlcera con un tamaño menor de 5 cm y con un tiempo de evolución inferior a 12 meses tiene una probabilidad de curación del 93% en 24 semanas. Sin embargo, si la úlcera es mayor de 5 cm y de

más de 12 meses de evolución, la probabilidad de curación en 24 semanas es de sólo el 13%<sup>228</sup>.

A pesar de un tratamiento correcto hay UVC que no cicatrizan y en estos casos hay que analizar posibles causas de un retraso en la cicatrización tales como el diagnóstico etiológico incorrecto, las enfermedades concomitantes o factores agravantes no diagnosticados, la falta de colaboración del paciente, los apósitos inapropiados, la falta de tratamiento de complicaciones, las capacidades o recursos insuficientes, y el tratamiento deficiente o incorrecto por un abordaje inadecuado de la causa subyacente, de las enfermedades concomitantes o de los factores contribuyentes. Una vez corregidos dichos factores persiste un subgrupo de pacientes con UVC que no responden a las terapias actualmente disponibles.

Las UV presentan una elevada recurrencia, generalmente del 45-50% de los casos<sup>229,230</sup>. Tras un tratamiento correcto y una vez conseguida la curación completa, la tasa de recurrencia varía según los estudios entre 33-78%<sup>23,24,213</sup>. Un período de 2 o más años desde el episodio de ulceración es el factor de riesgo más importante de recurrencia. Se ha descrito que el 30% de las UV curadas pueden recurrir en el primer año y el 78% después de 2 años, cuando el tratamiento no es apropiado<sup>34</sup>.

### **1.3.4.- CALIDAD DE VIDA**

#### **A. CONCEPTO**

La calidad de vida (CV) es la evaluación cognitiva de una persona de su nivel de vida, o su valoración personal de satisfacción con la vida<sup>231</sup>. El término "bienestar" se refiere a la presencia de emociones positivas y la satisfacción, y la ausencia de emociones negativas duraderas y persistentes<sup>232</sup>.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un término que se atribuye a la percepción subjetiva del estado de salud y de la capacidad para realizar aquellas actividades importantes para el individuo, atendiendo principalmente a las alteraciones físicas, psicológicas y sociales y a la disminución de oportunidades que causan la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud. La CVRS

se centra principalmente en los síntomas de la enfermedad y la capacidad del individuo para sus actividades funcionales físicas, emocionales y sociales<sup>214</sup>.

## **B. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LAS ÚLCERAS VENOSAS**

Existen diversos estudios que evidencian un importante deterioro de la CVRS de los pacientes con UV, con afectación de todas las dimensiones físicas, psicológicas, emocionales, sociales y familiares e interfieren en la adherencia al tratamiento<sup>233-240</sup>. Las UV originan dependencia física, social y económica<sup>224</sup>.

Existen diversos factores que influyen negativamente en la CVRS tales como el dolor, el prurito, el escozor, el exudado abundante, el mal olor, la apariencia física y la pérdida de tiempo necesario para sus cuidados. La disrupción del sueño puede depender del dolor de la úlcera, los tratamientos y/o de los aspectos psicológicos<sup>241</sup>. En un estudio de 100 pacientes con UV de piernas se describe que el 64% duermen mal con dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormidos<sup>242</sup>.

Las UV pueden conducir a la baja laboral, la pérdida laboral, la incapacidad física o psíquica y a la jubilación anticipada<sup>240</sup>. Asimismo, influyen negativamente en la capacidad física y autonomía para las actividades básicas de la vida diaria, causan pérdida de independencia, limitan sus aficiones y vacaciones, alteran sus relaciones personales con amigos, pareja y familiares, desarrollan cambios de humor y pueden originar aislamiento social<sup>237,240,243</sup>.

Los pacientes pueden experimentar diversas emociones negativas<sup>237,238,240,241,244</sup>. Las UV alteran las esferas biológica, social, espiritual y psicológica de los pacientes originando percepciones negativas y distorsión de su imagen corporal. También se pueden desarrollar sentimientos de pérdida de energía, pérdida de autocontrol, impotencia, baja autoestima, desesperación, ansiedad, depresión, culpa, preocupación, irritabilidad, rechazo, repulsión, vergüenza, odio, ira, frustración, miedo a la amputación, e incluso pensamientos de suicidio.



Varios factores pueden contribuir al desarrollo de las emociones negativas, siendo los síntomas físicos los factores desencadenantes más importantes<sup>238,243</sup>. Por ejemplo, el dolor y el olor se han relacionado con los sentimientos de impotencia y bajo control<sup>245</sup>; el olor y el exudado con la vergüenza y la baja autoestima<sup>246</sup>; la perturbación del sueño con la desesperación; el tiempo largo de curación con la depresión<sup>247</sup>. Otros factores que afectan negativamente son el conocimiento limitado de la enfermedad y del tratamiento por parte del paciente<sup>240</sup>, la falta de confianza en el profesional de la salud<sup>248</sup>, la sensación del paciente de ser ignorado o maltratado por los médicos<sup>249</sup>, y los conflictos en la relación enfermera-paciente debido a una diferencia de enfoque en los resultados del tratamiento en comparación con alivio de los síntomas<sup>250</sup>.

La presencia de factores psicológicos positivos asociados con el bienestar como la esperanza, la aceptación, el optimismo, y una actitud mental positiva permiten una mejor salud psicológica, el aumento de la adherencia del tratamiento y mejorar la velocidad de curación<sup>251</sup>.

Es fundamental la relación de los profesionales de la salud con el paciente y saber reconocer la importancia de las experiencias, las emociones, las esperanzas y las expectativas de los pacientes con UV. Esto dará lugar a un mejor conocimiento global del paciente, mejoría de la relación con el paciente, mejoría de los aspectos psicológicos positivos, mayor adherencia al tratamiento, aumentar la CVRS, mayor eficacia del manejo, mejores tasas de curación, reducción de los costes de tratamiento y, en definitiva, un mejor resultado global<sup>233,234,240,251,252</sup>.

### **C. MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA**

La medición de la CVRS permite mejorar la calidad de los tratamientos<sup>214</sup>. Se han desarrollado diversos instrumentos de medida de la CVRS, generales y específicos, que han demostrado su utilidad en la investigación, en la práctica clínica, en la evaluación de los servicios sanitarios y en la salud pública<sup>253</sup>. La mayoría de estos dispositivos han sido desarrollados en EEUU y en el Reino Unido. Una revisión sistemática establece que el instrumento específico más adecuado de medición del impacto de las UV en la CVRS es el Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire

(CCVUQ)<sup>254,255</sup>, que consiste en un cuestionario sencillo, corto, con buenas propiedades psicométricas, cubre todos los aspectos de la CV y tiene una buena validez y coherencia interna<sup>256</sup>.

Esta herramienta se compone de 20 ítems que determinan cuatro dimensiones importantes para la salud: la función social, las actividades domésticas, la dimensión estética y el estado emocional. En su interpretación, las puntuaciones más bajas indican una mejor calidad de vida. Se ha evidenciado ser sensible a los cambios producidos en el tiempo en las UV de los pacientes incluidos en sus estudios<sup>257</sup>.

Un trabajo ha permitido obtener la versión en español de este cuestionario<sup>214</sup>, sin grandes diferencias técnicas ni conceptuales, y con unos aspectos semánticos y culturales equivalentes con la versión original inglesa, constituyendo una base fundamental para contar con un instrumento específico de medida de CVRS en pacientes con UV en España<sup>258</sup>.

El índice de Barthel es otro dispositivo de medida sobre el impacto en la CVRS y dependencia y discapacidad física que originan los problemas de salud<sup>259</sup>. Mide la capacidad funcional para la realización de diez actividades básicas de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia. Es una medida fácil de aplicar e interpretar, capaz de detectar cambios y con alto grado de fiabilidad y validez.

### **1.3.5.- VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO**

#### **A. HISTORIA Y DEFINICIÓN**

Durante el siglo XX se crean múltiples teorías del dolor, siendo la más importante y aceptada la “teoría del dolor de la puerta” creada en 1965 por Melzack y Wall<sup>260</sup>. Estos autores detallan mecanismos de la médula espinal que regulan la transmisión de impulsos del dolor entre la periferia y el cerebro, y explican que el sistema nervioso participa de manera activa en la modulación de la transmisión nerviosa. El asta dorsal de la médula actúa como una puerta que incrementa o disminuye la transmisión nerviosa procedente de la actividad de las fibras sensoriales

aferentes de los nociceptores periféricos y las influencias descendentes de las áreas centrales del vértex.

Esto ayuda a explicar el efecto y la importancia de los factores psicológicos en la modulación de la experiencia del dolor y los círculos viciosos que pueden desarrollar los pacientes con dolor crónico que presentan ansiedad y depresión. El dolor crónico se concibe como un fenómeno complejo, vinculado con sensaciones aversivas, experiencias afectivas, pensamientos, cambios conductuales, reajustes en la motivación, y estados de humor.

John Joseph Bonica funda la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) en 1973 como respuesta a la necesidad de entender la complejidad del dolor crónico y abordarlo adecuada y globalmente con un equipo multidisciplinar integrado por médicos de diferentes especialidades, psicólogos y otros terapeutas.

En 1979, la IASP acuña la definición de dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o bien que el sujeto describe utilizando esos mismos términos, sin que la lesión sea verificable”<sup>261</sup>.

Esta definición se aplica al dolor agudo, dolor canceroso y dolor crónico no canceroso. Se considera desagradable al conjunto de sentimientos entre los que se encuentran sufrimiento, ansiedad, depresión y desesperación. Enfatiza que el dolor es una experiencia compleja que incluye las dimensiones sensorial-discriminativa, emocional-motivacional, cognitivo-evaluativa y conductual. El dolor crónico persiste a lo largo de períodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin causa claramente identificable.

El dolor debe entenderse como una esfera biopsicosocial, donde se tienen en consideración los elementos somáticos, las influencias sociales en el reconocimiento y percepción del dolor, y los factores psicológicos tales como el aprendizaje, la memoria, la cultura, el alma y los procesos afectivos.

El dolor no es un síntoma sensorial aislado, sino que se genera por la combinación de una impresión subjetiva y una experiencia afectiva compleja. Está determinado tanto por las respuestas biológicas a estímulos nociceptivos como por el significado de estos estímulos para cada sujeto, con interacción de múltiples factores tanto físico-sensoriales como psicológicos, emocionales, cognitivos y conductuales<sup>262</sup>.

## **B. FISIOLÓGÍA DEL DOLOR**<sup>263,264</sup>

Las úlceras constituyen una lesión tisular que origina la liberación de histamina y mediadores inflamatorios como citoquinas, péptidos (bradicininas), lípidos (prostaglandinas, leucotrienos) y neurotransmisores (serotonina). Estas moléculas activan los nociceptores periféricos, terminaciones nerviosas libres de las fibras aferentes que captan estímulos mecánicos, térmicos o químicos, transmitiendo la información nociceptiva a la médula espinal. Los receptores tisulares de los mediadores inflamatorios pueden ser canales iónicos (modifican el tránsito de iones dentro y fuera de la neurona) o receptores metabólicos (generan cambios en la síntesis de proteínas citoplasmáticas). Una vez estimulados los nociceptores, se producen cambios en la carga eléctrica de la membrana neuronal que inicia la propagación del estímulo nervioso.

Las fibras Aδ y C son las encargadas de la transmisión nociceptiva. Las primeras son mielinizadas, de conducción rápida, detectan estímulos dolorosos térmicos y mecánicos intensos y están implicadas en la transmisión del dolor agudo. Las fibras C son amielínicas, de conducción lenta, responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos, y están relacionadas con el dolor crónico.

En el asta posterior de la médula espinal se liberan mediadores que modulan la información nociceptiva como péptidos (sustancia P, neurocinina) y aminoácidos excitadores (L-glutamato). Los receptores de estas sustancias pueden modular la intensidad de la propagación del estímulo doloroso.

La transmisión del impulso desde la periferia hacia el SNC se realiza a través de los tractos espinotalámico y espinorreticular, siendo este último el vehículo del dolor crónico y con gran importancia en el componente afectivo y en la aparición de

respuestas vegetativas. Toda la información recibida en la corteza cerebral se integra y se convierte en una experiencia dolorosa. La corteza cerebral modulan la transmisión del estímulo mediante las vías descendentes que llegan al asta dorsal de la médula y liberan sustancias endógenas inhibitorias (fundamentalmente opiáceos y GABA).

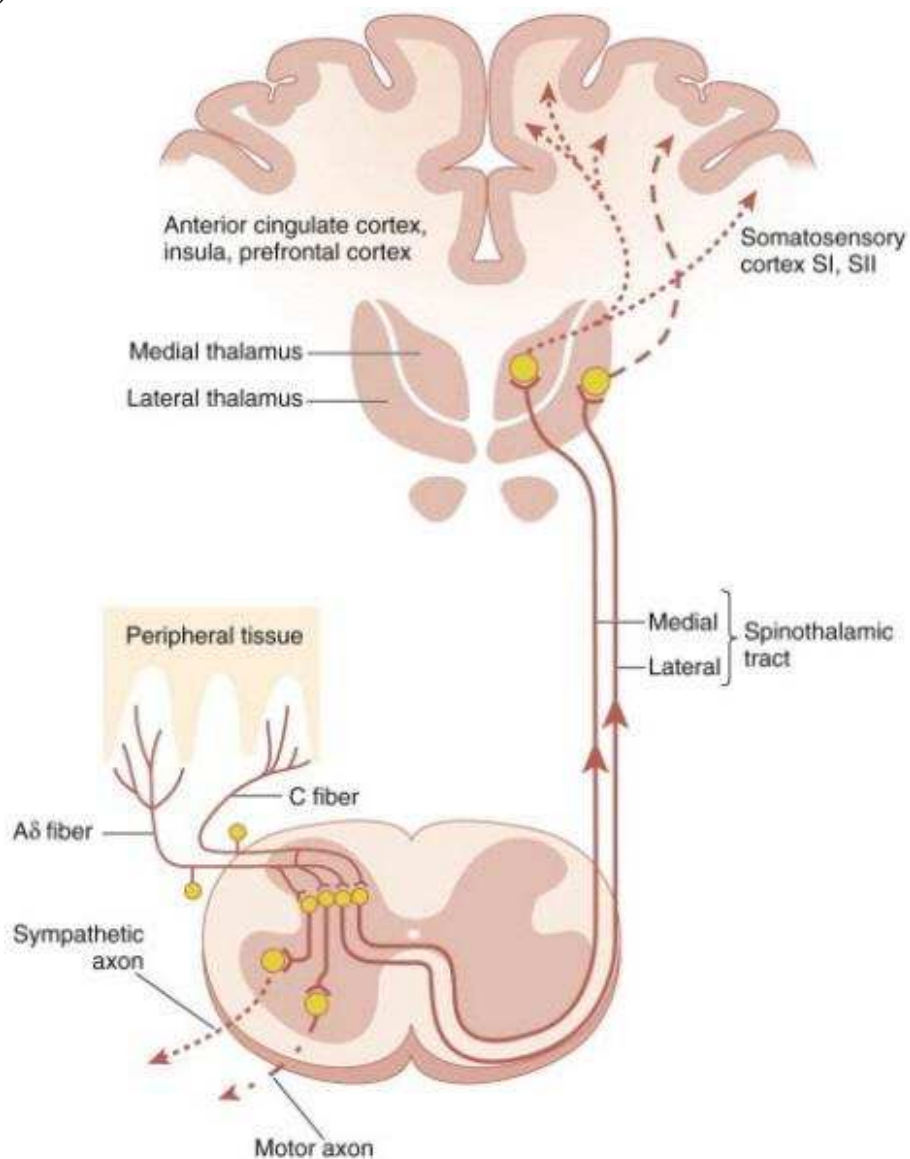


Figura 7. Vías neurológicas que intervienen en la percepción del dolor. De Stein C, Kopf A. *Anesthesia and treatment of chronic pain*. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia*. US: Churchill Livingstone; 2009. p.1797-1818<sup>264</sup>.

### C. ALCANCE Y REPERCUSIÓN

El dolor crónico es la principal causa de discapacidad en la población adulta<sup>265</sup>. Aproximadamente el 20% de la población adulta europea tiene dolor crónico. La carga socioeconómica es considerable con miles de millones de euros al año, lo que representa entre el 3% y el 10% del producto interior bruto europeo<sup>266</sup>.

El dolor crónico no canceroso ha ocasionado un aumento sustancial en el número de consultas. Provoca un precio total de medicamentos anual de 17,8 billones de dólares, de los cuales 3,6 billones son por los opioides. El paracetamol y los AINES causan 1,9 billones, representando el 11% del coste global para la medicación del dolor. El valor anual por asistencia médica y pérdida de productividad para el dolor crónico es de 560 a 635 billones de dólares<sup>267</sup>.

El dolor es el principal factor de la alteración de la CVRS<sup>214</sup>. El dolor domina la vida de los pacientes con UV afectando a todos los aspectos de su funcionamiento<sup>46,233,240,268,269</sup>. El dolor generalmente origina trastornos del sueño, limita la movilidad, empeora el estado de ánimo, conlleva una mayor dificultad en el manejo y causa una menor adherencia al tratamiento<sup>241,244,253,270,271</sup>.

En las heridas el síntoma más frecuentemente reportado es el dolor (31%), seguido de la exudación (29%), la mala apariencia física (18%) y el mal olor (10%)<sup>47</sup>. Un estudio en pacientes con UC de etiología venosa o mixta relata que el 85% presentan dolor relacionado con la úlcera con una media de EVA de 4,6<sup>45</sup>.

Las UVC en miembros inferiores asocian con frecuencia un dolor intenso en reposo, con el ejercicio físico, la bipedestación estática, la sedestación y principalmente durante el tratamiento de la cura de estas úlceras. Las UVC con un valor de EVA  $\geq 4$  indican un dolor significativo y pobremente controlado, que puede aumentar significativamente con la limpieza, el desbridamiento y los cambios de apósito. Además el dolor puede influir en la adherencia y tolerancia al tratamiento, generar reacciones de miedo condicionado a la propia situación clínica, alterar la calidad vida, y contribuir a un retraso y disminución de la cicatrización<sup>46,244,270</sup>.

El dolor es un estado de sufrimiento que conlleva una experiencia personal, específica, variable, subjetiva, influenciada por múltiples factores que determinan el umbral, la tolerancia y los autoinformes del dolor. El dolor es todo lo que siente una persona cuando dice que siente dolor, una experiencia única e individual. Es un problema médico y social grave. Se relaciona comúnmente con uso de analgésicos, ansiedad, depresión, sufrimiento, respuesta afectiva negativa, interferencia funcional y discapacidad<sup>272</sup>.

Los factores que predicen la aparición de dolor crónico incluyen estrés, ira, ansiedad, depresión, estilos de afrontamiento inadecuados, percepciones desproporcionadas y sobreestimadas sobre la naturaleza del problema, temor a futuras lesiones, percepciones de la salud incorrectas y menor apoyo social. Otros rasgos a tener en cuenta son la conducta, la personalidad, las creencias sobre el dolor, las distorsiones cognitivas, las expectativas, la autoeficacia para el control del dolor y la percepción de control<sup>273</sup>.

El dolor crónico genera habitualmente síntomas y signos físicos asociados como cefalea, tensión muscular, molestias gastrointestinales, alteraciones en la alimentación, trastornos del sueño, aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, dificultades en atención y concentración, y bajos niveles de actividad física<sup>274,275</sup>.

Origina sentimientos de amenaza, preocupación, miedo, angustia, ansiedad, tristeza, apatía, indefensión, desesperanza, vulnerabilidad, impotencia, humillación, rechazo, frustración, hostilidad, pérdida de confianza, incapacidad de manejo de la situación y falta de control. Estos pacientes suelen experimentar una intolerancia a la incertidumbre por información escasa, ambigua e incierta sobre los mecanismos del dolor y su tratamiento<sup>275,276</sup>.

El dolor se interpreta como una experiencia desagradable que genera dificultades físicas, sociales y económicas. Todo ello puede favorecer conductas de evitación e hipervigilancia, movilidad reducida, focalización exagerada en el estímulo amenazante, magnificación del problema, métodos de afrontamiento inadecuados, un

aumento de la ansiedad, limitación funcional y aislamiento social que ocasiona finalmente el desarrollo de dolor crónico y un círculo vicioso<sup>273,277</sup>.

Los pacientes con dolor crónico muestran pensamientos negativos y nocivos, malestar emocional e interferencia del dolor en la vida diaria. Los cambios conductuales más frecuentes son las quejas verbales y paraverbales, la búsqueda de atención y asistencia, la evitación de situaciones, actividades, personas y estímulos que puedan precipitar o agravar el dolor, y comportamientos de refuerzo positivo ante el dolor como descanso en cama, baja laboral remunerada y atención de los familiares y del médico<sup>233,240</sup>.

El dolor crónico repercute negativamente en las relaciones personales y puede tener implicaciones sociales, como el miedo a la evaluación negativa, a ser juzgado de forma despreciativa y hostil, y finalmente a la ansiedad social. Origina una amenaza y un cambio significativo en el autoconcepto. El paciente puede interpretar la transformación de una vida sana a una vida con limitaciones. En ocasiones se pone en cuestión la legitimidad del dolor, lo que afecta gravemente y merma su autoestima. Como consecuencia de la depresión o de la incapacidad para participar en las actividades sociales, el paciente puede quedar aislado del entorno social.

Los pacientes con dolor crónico suelen demandar atención médica y social y apoyo emocional e instrumental. Esto último puede reforzar la conducta del dolor y de la enfermedad, impidiendo la adaptación exitosa al dolor<sup>268,269</sup>.

#### **D. MEDICIÓN**

El dolor es un síntoma subjetivo difícil de valorar y cuantificar por el médico y el investigador. Sólo el paciente conoce las características de tipo, frecuencia e intensidad de su dolor. La medición del dolor crónico es una tarea compleja por todos los factores implicados tanto a nivel físico como psicológico, cultural, social, ambiental y económico. Toda valoración del dolor debe atender necesariamente al informe del paciente.



Se han desarrollado diversos métodos que intentan recoger, de la manera más objetiva posible, el grado de dolor referido por el paciente y que puedan, igualmente, reflejar la respuesta del paciente al ser interrogado acerca de la intensidad del dolor que presenta. Estas herramientas permitirán valorar y cuantificar el dolor para poder instaurar el tratamiento analgésico más adecuado y comparar de forma fiable la eficacia de las distintas terapias. La medición ideal del dolor ha de ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata<sup>278</sup>. Además, los instrumentos utilizados deben aportar información inmediata de los sujetos, con exactitud y seguridad para éstos.

La medición ideal debe proporcionar valores absolutos que incrementan la validez de las comparaciones del dolor efectuadas a lo largo del tiempo entre grupos y dentro del mismo grupo. En la actualidad, se utilizan las escalas descriptivas simples u ordinales, las escalas analógicas y los métodos compartimentados que parecen constituir sistemas válidos y simples para determinar el grado de dolor.

La EVA, ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de elección empleado en muchos centros dedicados al manejo del dolor<sup>279</sup>. Está formada por una línea de 10 cm, en disposición horizontal, vertical o curva, generalmente acotada en sus dos extremos, donde el inferior o izquierdo representa la ausencia completa de dolor y el extremo superior o derecho, el dolor máximo imaginable posible<sup>280</sup> (Figura 8). Cualquier modificación en la puntuación representa un cambio en la sensación del dolor<sup>281</sup>.

La EVA es sensible a procedimientos tanto farmacológicos como no farmacológicos que alteren la percepción del dolor. Bodian et al. sugieren que, teniendo en cuenta la puntuación de la EVA, el dolor podría ser agrupado en tres categorías: leve ( $EVA < 3$ ), moderado ( $EVA 3-7$ ) y severo ( $EVA > 7$ )<sup>280</sup> (Figura 8).

Su principal ventaja deriva del hecho de que no contiene palabras descriptivas. El paciente sólo tiene que marcar en el número que se corresponde con la intensidad del dolor. La EVA es actualmente de uso universal porque es práctica, fiable, no invasiva, de fácil ejecución y nos permite reevaluar el dolor en el mismo paciente en momentos diferentes. Se ha demostrado que los pacientes no se ven necesariamente

influidos por puntuaciones previas cuando se les solicitan nuevas mediciones. Hay que tener en cuenta que la puntuación en la escala puede variar sensiblemente a lo largo del tiempo debido a que la percepción del dolor se va modificando a medida que transcurren las horas aunque el estímulo causante permanezca constante. Por ello, la evaluación del dolor en la práctica clínica debe estar estructurada para extraer la mayor información útil posible a pesar de las variaciones en el tiempo<sup>282</sup>.



*Figura 8: Escala Visual Analógica (EVA).*

La EVA presenta como desventaja de que algunos pacientes con bajo nivel cultural, ancianos o con problemas del SNC pueden no comprender el objetivo de este método. Una limitación de esta escala son sus límites: hay pacientes que sufren más dolor del que inicialmente creían posible y hubieran necesitado más de 10 cm para clasificar su dolor<sup>283</sup>. Otra limitación es la asunción del dolor como experiencia unidimensional. Aunque la intensidad es un factor muy importante del dolor, parece claro que el concepto de dolor engloba una serie de sensaciones que no pueden ser recogidas bajo una escala que se modifica exclusivamente por la intensidad.

### **1.3.6.- TRATAMIENTO**

#### **A. TRASCENDENCIA E INTERÉS**

La cura de las UVC suele ser un procedimiento terapéutico difícil de realizar de manera completa y eficaz debido al dolor asociado durante el manejo, y estos pacientes suelen requerir analgésicos orales para el tratamiento del dolor con

múltiples efectos adversos posibles desencadenados por estos últimos, siendo graves ocasionalmente.

Los desbridamientos pueden resultar dolorosos a pesar del empleo de analgésicos sistémicos y tópicos, y frecuentemente el desbridamiento debe ser interrumpido antes de lograr que la úlcera quede satisfactoriamente limpia, lo cual prolonga el tiempo de realizar la cura, la duración de la curación, el número de visitas a la enfermería y al especialista, aumenta los tratamientos analgésicos necesarios y sus efectos adversos, las complicaciones médicas y empeora en última instancia la calidad de vida.

Además el dolor puede afectar de manera dramática la vida del paciente, y el abordaje integral debe impedir que el dolor se haga dueño de la vida del paciente, impidiéndole ser persona, recuperar la autoestima personal, y afrontar los problemas relacionados con la limitación impuesta por el dolor.

Por la amplia variedad de factores que influyen en la vivencia personal del dolor, radica la necesidad de un enfoque terapéutico complejo personalizado y multidisciplinar. El alivio del dolor es con frecuencia insuficiente a pesar de los numerosos tratamientos disponibles. La dificultad para la valoración del dolor, las diferencias entre los pacientes y el personal sanitario respecto a la estimación del dolor, y la variabilidad en su percepción entre los pacientes debido a factores físicos y psicológicos pueden implicar una analgesia inadecuada. El tratamiento correcto del dolor se considera un derecho fundamental del paciente, así como un indicador de buena práctica clínica y calidad asistencial<sup>262</sup>.

El tratamiento de las UV y el manejo del dolor asociado son un reto para los profesionales de la salud ya que exige un abordaje complejo, difícil, polifacético, multidisciplinar por la amplia variedad de factores que afectan a la cicatrización y los diversos tratamientos actualmente disponibles.

Las UVC suelen ser heridas de cicatrización lenta, difícil y limitada, que requieren un manejo profesional interdisciplinario, un abordaje de todos los aspectos relacionados con la calidad de vida y una promoción de medidas de prevención

secundarias para evitar la reaparición de estas úlceras. Para una correcta cicatrización el tratamiento estándar habitual basado en la limpieza, el desbridamiento y la aplicación de apósitos consigue unas tasas de curación de un 65-85%. Sin embargo, alrededor de un 25% se cronifican, lo que supone una disminución de la autonomía y la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y de los costes sanitarios<sup>33</sup>.

Los avances científicos en los mecanismos de inflamación y cicatrización de las UVC han permitido el desarrollo de diversas modalidades terapéuticas. También hay un conocimiento creciente en la neurobiología de la nocicepción y de la fisiología de los fármacos. Sin embargo, hay un gran número de UVC que no cicatrizan y con dolor infratratado, y por ello es necesaria una mayor investigación en esta área para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas y realizar un abordaje más completo y eficaz en nuestros pacientes.

## **B. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL DOLOR**

Las estrategias actuales para reducir el dolor son el tratamiento de la causa subyacente, los fármacos analgésicos y el manejo de diversos factores locales como la isquemia, la infección, el exudado excesivo, el edema y la maceración<sup>284</sup>.

Un estudio realizado en Europa en 2006 demostró que los medicamentos más frecuentemente utilizados para el tratamiento del dolor crónico eran los AINES (44%), seguido de los opioides (23%) y el paracetamol (18%)<sup>265</sup>.

Las opciones analgésicas más recomendadas generalmente incluyen los AINES, el paracetamol y, en casos de dolor grave, los opioides como terapia adyuvante<sup>285</sup>. En el dolor crónico leve el fármaco más recomendado es el paracetamol, asociado a tramadol cuando el dolor es moderado. Los opioides son la principal arma terapéutica por su potencia cuando el dolor es intenso<sup>286</sup>.

Sin embargo, no se recomienda el uso crónico de los AINES por un elevado riesgo de toxicidad. Entre los efectos adversos que pueden provocar se incluyen las úlceras y sangrados gastrointestinales, que ocurre con más frecuencia y gravedad en la población geriátrica, la fibrilación auricular, la hipertensión arterial, el deterioro de

la función renal, y el retraso del diagnóstico de infección bacteriana. Cada año en EEUU el uso crónico de AINES causa cerca de 103.000 hospitalizaciones y 16.500 muertes<sup>287</sup>.

Hay un incremento exponencial en el uso de opioides para el abordaje del dolor crónico con el consiguiente impacto significativo en el aumento de los costos de atención médica y de salud pública, y un marcado potencial de eventos adversos para el paciente incluyendo sobredosis, dependencia e impactos perjudiciales sociales<sup>288</sup>. Según los estudios correspondientes a la frecuencia de consumo de opioides, la tasa de uso problemático varía entre 1-81%, la tasa de mal uso entre 21-29%, y la tasa de adicción entre 8-12%<sup>289</sup>.

Los opioides son muy efectivos en el manejo del dolor en UV pero pueden causar múltiples efectos adversos sistémicos como el estreñimiento, la depresión neurológica y respiratoria, y presentan diversas interacciones medicamentosas, por lo que deben ser usados con precaución en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades asociadas y polimedicados por elevado riesgo de intoxicación<sup>290-292</sup>. El uso de opioides en el dolor crónico crea un círculo vicioso, ya que al aumentar la dosis aumentan sus efectos adversos y el gasto sanitario, y puede provocar un incremento en las hospitalizaciones y visitas al especialista. Sin embargo, disminuir la dosis para conseguir una terapia más tolerable provoca un tratamiento para el dolor ineficaz e insuficiente.

Debido al dolor intenso y pobremente controlado en ocasiones se recurren a alternativas terapéuticas más invasivas como la colocación de un catéter epidural, o la realización de las curas en quirófano bajo anestesia locorregional o general. Todas estas opciones aumentan a su vez el coste económico y la morbilidad del paciente.

### **C. TRATAMIENTO TÓPICO DEL DOLOR**

Diversas alternativas terapéuticas tópicas para el tratamiento del dolor en UVC se han utilizado sin indicación aprobada en ficha técnica. Sin embargo, con la entrada en vigor del Real Decreto 1015/2009 (Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº

174 del 20/7/2009. Accesible en <http://www.boe.es>.) se dispone de la posibilidad de prescripción de diversos medicamentos de uso off label o fuera de ficha, incluyendo las siguientes situaciones: uso en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica, uso en la misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes, y uso en condiciones distintas, por ejemplo dosis, duración o vía de administración distintas a las autorizadas<sup>293</sup>.

Actualmente la crema EMLA<sup>®</sup> 5% es el único anestésico tópico aprobado con indicación para desbridamiento y/o limpieza de heridas en extremidades inferiores<sup>61,294</sup>. Esta crema está constituida por una mezcla eutéctica de las formas base de lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5%, anestésicos tipo amida. Se aplica sobre la herida y posteriormente se cubre con un apósito oclusivo no transpirable para favorecer su difusión hasta las terminaciones nerviosas. La dosis recomendada es de 1-2 g/10 cm<sup>2</sup>, hasta un máximo de 10 g, con un tiempo de latencia de 30-60 minutos. El efecto analgésico en úlceras puede durar hasta 4 horas aproximadamente, y presenta una absorción sistémica lenta por una disminución del retorno venoso<sup>295</sup>. La intensidad y la calidad del efecto anestésico dependen del tiempo de aplicación, la dosis aplicada y las características de la úlcera<sup>296</sup>.

Las reacciones adversas de la crema EMLA<sup>®</sup> suelen ser locales, leves y transitorias. Las más comunes son la palidez, el eritema, el edema, el prurito y la sensación de quemazón. Otras reacciones locales raras son las parestesias, la púrpura y el eccema de contacto. La metahemoglobinemia es un efecto adverso raro y grave, que puede aparecer particularmente en neonatos y niños. Otros efectos indeseables sistémicos poco comunes incluyen el aumento de temperatura corporal, las reacciones de hipersensibilidad tipo I, la depresión del SNC y las convulsiones.

Este fármaco en comparación con placebo puede reducir el número de sesiones de limpieza requeridos para conseguir una úlcera limpia. Los tratamientos repetidos con esta crema no modifican de manera significativa la flora bacteriana de la úlcera, y raramente causan sensibilización<sup>297</sup>.

Varios trabajos han evidenciado su eficacia para el tratamiento del dolor asociado a la limpieza y desbridamiento<sup>298</sup>. Un ensayo controlado a doble ciego en 69

pacientes compara el uso de la crema EMLA<sup>®</sup> con placebo para el desbridamiento mecánico repetido de UV. Las personas tratadas presentan unas curas más rápidas con una disminución del dolor, pero no se realizan comparaciones con otras terapias<sup>299</sup>.

Una revisión sistemática de seis ensayos con 343 participantes evalúa el tratamiento con crema EMLA<sup>®</sup> para controlar el dolor asociado con el desbridamiento de la úlcera. La diferencia entre los grupos en el dolor medido en una escala de 0 a 100 mm favorece significativamente al grupo crema EMLA<sup>®</sup> (diferencia media - 20.65; IC 95%: -29.11 a -12.19)<sup>61</sup>.

En varias guías de tratamiento de UV se recomienda el uso de crema EMLA<sup>®</sup> para la limpieza y el desbridamiento<sup>15,16,284</sup>.

Otras alternativas analgésicas tópicos fuera de indicación que se han utilizado se describen a continuación:

- Se ha señalado la eficacia de los apósitos de espuma con ibuprofeno de liberación lenta para el tratamiento del dolor en comparación con placebo ( $p < 0,001$ )<sup>300,301</sup>.
- La utilización de la morfina en gel o metadona en polvo al 1% tienen una eficacia variable<sup>290,302</sup>.
- Otra crema anestésica disponible es la Lambdalina<sup>®</sup>, que contiene sólo lidocaína. El tiempo de aplicación recomendado antes de efectuar un procedimiento es de 60 minutos, y está aprobada para desensibilizar la piel en relación a la inserción de agujas<sup>303</sup>, por lo que su empleo sobre heridas se realiza fuera de indicación.

### **1.3.7.- ANTECEDENTES CON SEVOFLURANO TÓPICO**

Las diversas herramientas terapéuticas tópicos actuales para el tratamiento del dolor asociado a la UVC son habitualmente ineficaces. El dolor suele estar

pobrementemente tratado y controlado y en muchas ocasiones los pacientes no reciben tratamiento analgésico o éste es escaso<sup>304</sup>.

La evolución crónica del dolor experimentado, la escasa eficacia y seguridad de los analgésicos orales, y la insuficiencia de las opciones analgésicas tópicas disponibles actualmente sirven para alertar sobre la necesidad de seguir investigando en esta área sobre alternativas terapéuticas analgésicas, para gestionar y satisfacer con éxito los síntomas y las necesidades del alivio del dolor eficaz para estos pacientes<sup>233</sup>.

En busca de tales objetivos, se han reportado series de casos y casos clínicos aislados que describen la eficacia y seguridad del sevoflurano tópico como alternativa para el tratamiento analgésico en úlceras vasculares crónicas, heridas de diversa etiología e infecciones refractarias a tratamientos antibióticos convencionales.

Gerónimo-Pardo et al. publicaron en 2011 el primer caso clínico de utilización de sevoflurano tópico<sup>305</sup>. Describen una mujer de 76 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y fibrilación auricular crónica que sufrió una trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo. Posteriormente la paciente desarrolló unas úlceras cutáneas venosas bilaterales en los miembros inferiores, muy dolorosas, de grado C6 de la clasificación CEAP. Como tratamiento analgésico, la paciente recibió tratamiento con paracetamol, tramadol, pregabalina, morfina, fentanilo, buprenorfina transdérmica y sublingual, infusión epidural de ropivacaína y fentanilo, y aplicación tópica de crema EMLA<sup>®</sup>. A pesar de las múltiples alternativas terapéuticas, las úlceras del tercio inferior de la pierna izquierda no presentaban un control adecuado del dolor. Asimismo la paciente presentó un cuadro clínico y analítico de intoxicación por opioides con fallo renal secundario. Como uso compasivo, se inició tratamiento analgésico alternativo con sevoflurano tópico irrigando directamente 5 mL sobre la herida diariamente. Reportan la obtención de un efecto analgésico intenso con un tiempo de latencia de 2 minutos y con una duración de 12 horas. Los autores proponen el uso de sevoflurano tópico como una alternativa terapéutica en úlceras cutáneas con dolor refractario a la medicación analgésica habitual.



Martínez-Monsalve y Gerónimo-Pardo describieron en 2011 un caso de un varón de 73 años con una úlcera isquémica extensa en la pierna izquierda sobre el área pretibial, sobreinfectada por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, que requería para el control del dolor opioides a dosis crecientes, incluyendo bolos de morfina y perfusión de remifentanilo<sup>306</sup>. El paciente desarrolló efectos adversos dependientes de la dosis que interferían con su colaboración (somnolencia) y aumentaban el riesgo de la cardiopatía (hipoxemia por insuficiencia respiratoria), precisando ventilación mecánica no invasiva. En este contexto realizaron la analgesia con sevoflurano tópico para evitar los opioides. En dos días consecutivos la irrigación directa de sevoflurano de 10 mL sobre la úlcera produjo una analgesia intensa de inicio muy precoz (2 minutos) que permitió realizar el cepillado de limpieza sobre el lecho de la úlcera. Tras el tercer día de aplicación de sevoflurano, se obtuvo un efecto analgésico intenso con menor tiempo de latencia (1 minuto) que permitió realizar un desbridamiento quirúrgico con bisturí por parte del Servicio de Cirugía Vascular, siendo en general bien tolerado por el paciente sin necesidad de administrar otros analgésicos. Con el inicio de la administración de sevoflurano se suspendieron los opioides y en consecuencia se consiguió la desaparición de sus efectos adversos, permitiendo la retirada de la ventilación mecánica no invasiva y el inicio de la sedestación del paciente. Estos autores concluyen que la aplicación tópica de sevoflurano líquido puede ser una alternativa terapéutica local novedosa en casos de úlceras cutáneas dolorosas de etiología isquémica para controlar el dolor asociado a las curas.

En la 17ª Reunión Anual de la Sociedad Europea de Anestesia Regional y Tratamiento del Dolor, celebrada en Barcelona en octubre de 2011, se presentó un estudio prospectivo de 9 pacientes ambulatorios (6 mujeres y 3 hombres diabéticos; edad media  $72,6 \pm 11,2$  años) con UVC en los miembros inferiores refractarias a analgésicos habituales, de clase 6 de la clasificación CEAP y con una EVA superior a 6. Las úlceras presentaban un tiempo de evolución variable entre 4 y 156 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento ambulatorio con irrigaciones directas de sevoflurano tópico previa obtención de consentimiento informado por escrito, además los pacientes debían estar capacitados para evaluar su dolor y que no presentasen otra patología dolorosa que pudiera interferir con la evaluación del dolor de la úlcera. La limpieza de las úlceras se realizó según la práctica clínica habitual con la única

excepción de la irrigación previa de sevoflurano a dosis de 1 mL/cm<sup>2</sup>. Las variables valoradas fueron la intensidad del dolor antes y después de la aplicación de sevoflurano, la duración de la analgesia en horas, el grado de satisfacción (escala de cero a diez), y la aparición de efectos adversos locales. Los investigadores acumularon un total de 76 aplicaciones de sevoflurano. Referido a las primeras aplicaciones de sevoflurano de cada paciente (n = 9) la intensidad del dolor se redujo de  $7,4 \pm 0,5$  a  $2,1 \pm 0,6$  puntos ( $p < 0,01$ ). Referido al resto de aplicaciones (n = 67), la intensidad del dolor pasó de  $7,2 \pm 1,3$  a  $1,1 \pm 0,6$  puntos ( $p < 0,001$ ). La analgesia proporcionada por el sevoflurano fue duradera ( $10,7 \pm 3,0$  h; n = 74). En el 33% de las aplicaciones refirieron experimentar sensación pruriginosa y eritema leves y autolimitados, y el grado de satisfacción de los pacientes fue elevado ( $8,8 \pm 0,7$ ; n = 76). En todos los casos, la reducción del dolor de reposo fue rápida (menos de 2 minutos), intensa (EVA inferior a 4) y duradera (de 7 a 16 horas). En 4 de los casos se consiguió la curación de la úlcera. Asimismo estos autores resaltan la rapidez de acción en comparación con la crema EMLA<sup>®</sup>, que requiere un tiempo de latencia de 30-45 minutos para conseguir un efecto analgésico. Los autores concluyen que las irrigaciones tópicas de sevoflurano sobre UV dolorosas producen un efecto analgésico rápido, intenso y duradero, con un perfil de seguridad adecuado y un elevado grado de satisfacción por parte de los pacientes, constituyendo una alternativa terapéutica analgésica en las UVC.

Gerónimo-Pardo M et al. reportaron en 2012 un artículo de opinión sobre los usos alternativos de sevoflurano<sup>307</sup>. El sevoflurano es de aplicación líquida y presenta diversas ventajas con respecto a cremas o ungüentos analgésicos o antisépticos/antimicrobianos: es de uso más fácil y sencillo y puede discurrir por todos los recovecos de una úlcera, mientras que el resto de productos tópicos quedan confinados en el lugar de aplicación sin llegar a toda la profundidad de la úlcera. Respecto a la seguridad, en algunos pacientes la irrigación puede producir prurito en los bordes de la piel perilesional, por lo que recomiendan solo irrigar el lecho de la úlcera evitando que no rebase los bordes de piel sana. Además no reportan efectos adversos sistémicos. Estos autores proponen el sevoflurano tópico como una alternativa terapéutica analgésica, con un efecto analgésico rápido, intenso y duradero, y con un balance riesgo-beneficio muy favorable. También los autores

sugieren un efecto antimicrobiano, objetivado previamente *in vitro* frente a diversos patógenos, incluidos patógenos resistentes a antibióticos convencionales.

Rueda-Martínez JL et al. relataron en 2014 un caso de un varón de 43 años con antecedentes personales de esquizofrenia, trasplante hepático por cirrosis secundaria a virus de hepatitis C<sup>308</sup>. El paciente presentó múltiples complicaciones postoperatorias que requirieron ventilación mecánica, hemodiálisis, modificaciones en el tratamiento inmunosupresor y varios ciclos de antibióticos de amplio espectro. La herida quirúrgica se infectó con *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Staphylococcus aureus*, recibiendo inicialmente tratamiento con colistina intravenosa que tuvo que ser suspendida por deterioro de la función renal. Se realizaron curas diarias con limpieza y desbridamiento sin mejoría. Posteriormente se inició tratamiento con sevoflurano líquido irrigando 5 mL en la herida quirúrgica que produjo un efecto analgésico inmediato y esto permitió un desbridamiento con una satisfacción adecuada del paciente. A los 5 días se realizó una segunda cura con sevoflurano. Tras 7 días se observó una clara mejoría clínica progresiva, con signos claros de cicatrización, menos inflamación y menos drenaje purulento, realizándose la tercera cura con sevoflurano. Posteriormente a los 7 días se realizó la cuarta y última cura con sevoflurano, presentando la herida quirúrgica una evolución clínica muy favorable, la herida quirúrgica estaba limpia sin signos de inflamación ni drenaje purulento. Se recogió cultivo que resultó positivo para *Staphylococcus aureus* (número moderado) y negativo para *Pseudomonas aeruginosa*. El efecto analgésico fue inmediato (menos de 2 minutos), duradero (8-10 horas), con mejoría del aspecto clínico de la herida quirúrgica, del estado de ánimo y del estado general del paciente, sin presentar efectos adversos. La herida quirúrgica cicatrizó adecuadamente en 5 semanas desde el inicio del tratamiento con sevoflurano con sólo 4 aplicaciones. Los autores explican 3 posibles mecanismos de curación de la úlcera con sevoflurano. Primero sugieren un efecto antimicrobiano directo con un mecanismo de acción desconocido, un efecto analgésico rápido e intenso que permite una limpieza más adecuada y desbridamiento quirúrgico, y por último proponen un efecto vasodilatador directo. Estos autores concluyen que la aplicación de sevoflurano líquido puede ser una alternativa terapéutica en heridas sobreinfectadas por microorganismos resistentes a los antibióticos convencionales.

En 2014 Navajas et al. realizaron un estudio prospectivo de una serie de 10 pacientes con UVC tratados con sevoflurano tópico<sup>309</sup>. Todos los pacientes presentaban dolor asociado a la UC, intenso y mal controlado con analgésicos convencionales. Estos pacientes recibieron tratamiento con sevoflurano tópico previa obtención de consentimiento informado por escrito y aprobación por el Comité de Ética Local. Estos autores reportan que el tratamiento con sevoflurano alcanza un efecto analgésico local intenso (EVA basal de 7,1 a 1,3), con un tiempo de aplicación de 2-3 minutos, y con una duración de 18-24 horas aproximadamente. Asimismo, también relatan un notable aumento de la calidad de vida y una mejoría significativa en la cicatrización de las UVC, observando una reducción del 54% en el área de la úlcera tras 6 semanas del tratamiento y del 89 % tras 12 semanas. Describen un período de 12,18 días para conseguir una cicatrización de 1 cm<sup>2</sup> de la UC. Los efectos adversos locales a nivel de la piel periulcerosa fueron leves y transitorios en algunos pacientes. Con las medidas llevadas a cabo durante el procedimiento de curación se redujeron considerablemente pero no pudieron eliminarse por completo.

Lafuente-Urrez y Gilaberte escribieron en 2014 un artículo de opinión sobre el sevoflurano como una alternativa terapéutica en úlceras vasculares<sup>310</sup>. Describen los efectos beneficiosos previamente reportados en la literatura, como el efecto analgésico rápido, intenso y duradero, el posible efecto antimicrobiano y epitelizante, con un mecanismo de acción desconocido. Como efectos adversos describen la posible aparición de prurito e irritación en la piel circundante con las aplicaciones repetidas. Los autores concluyen que la aplicación tópica de sevoflurano podría ser una alternativa analgésica y epitelizante para el tratamiento de las úlceras vasculares.

Fernández et al. publicaron en 2015 el caso de una mujer de 62 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, angina inestable, insuficiencia renal crónica moderada y cáncer de recto avanzado (T3N2M1) con metástasis pulmonares, hepáticas, óseas e infiltración en el psoas ilíaco<sup>311</sup>. Presentaba unas úlceras vasculares en miembros inferiores por progresión tumoral de 3 meses de evolución con linfedema asociado y sin posibilidad quirúrgica de revascularización. La paciente presentaba intolerancia a los opiáceos por cuadro de mareos, vómitos, estreñimiento y somnolencia excesiva. Estaba en tratamiento analgésico con paracetamol, metamizol, ibuprofeno, y cloruro mórfico sin control

adecuado del dolor. Se inició tratamiento tópico con sevoflurano líquido a dosis de 6 mL cada 12 horas con un efecto analgésico intenso a los 3 minutos que llevó al abandono del tratamiento analgésico oral con metamizol e ibuprofeno por buen control del dolor, disminuyendo sustancialmente la dosis de morfina y los rescates de paracetamol. Secundariamente se evitaron los efectos adversos secundarios a los analgésicos orales. La irrigación tópica de sevoflurano presentó un efecto analgésico rápido, intenso y duradero que permitió un control excelente del dolor basal. Explican que la aplicación tópica de sevoflurano podría ser extrapolable a úlceras tumorales y también a úlceras vasculares crónicas de pacientes con enfermedad no oncológica avanzada. Los autores concluyen que la utilización de sevoflurano tópico puede ser una alternativa en casos de úlceras cutáneas dolorosas refractarias a tratamiento analgésico convencional y cualquier úlcera cutánea dolorosa de difícil manejo.

El primer paciente que tratamos con sevoflurano tópico en nuestro servicio de Dermatología lo publicamos en 2016<sup>312</sup>. Se trataba de una mujer 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apnea-hipoventilación, insuficiencia renal crónica y cardiopatía isquémica, que sufrió una trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho. La paciente desarrolló úlceras vasculares tórpidas y muy dolorosas en ambos miembros inferiores. Se inició tratamiento con curas diarias, antibióticos tópicos y múltiples ciclos de antibióticos orales con mejoría y curación de las úlceras del miembro inferior izquierdo. Sin embargo, las úlceras del miembro inferior derecho aumentaron en número y extensión con sensación dolorosa muy intensa. Se realizó tratamiento con sevoflurano tópico 10 mL diarios que presentó un efecto analgésico intenso, rápido (10 minutos) y duradero (8 horas), que permitía realizar la limpieza de las úlceras y realizar desbridamientos de tejido necrótico. Desde el inicio del tratamiento con sevoflurano, la paciente no requirió el uso de otros analgésicos. A raíz de este caso clínico utilizamos comúnmente el sevoflurano tópico para la limpieza de heridas dolorosas con adecuado control del dolor y así surgió la idea de realizar este trabajo.

Ferrera et al. reportaron en 2017 un varón de 61 años con un traumatismo craneoencefálico que requirió varias intervenciones quirúrgicas por Neurocirugía<sup>313</sup>. El paciente presentó abscesos epidurales frontales recurrentes con cultivos positivos

por diversas bacterias, recibiendo tratamiento con limpiezas quirúrgicas y múltiples antibióticos sistémicos empíricos. En el quinto episodio infeccioso, se objetivó un absceso epidural con fistulización cutánea. Posteriormente se inició tratamiento intracavitario a través de un catéter con sevoflurano líquido a dosis de 5 mL. Tras la primera aplicación las molestias del paciente desaparecieron inmediatamente y no se describió ningún efecto adverso. El tratamiento fue realizado semanalmente con mejoría clínica progresiva. A las 8 semanas de iniciar el tratamiento la herida cicatrizó por completo. Tras 15 semanas del inicio del uso de sevoflurano tópico se evidenció la curación completa del absceso por prueba de imagen. Los autores proponen un efecto analgésico y antimicrobiano del sevoflurano considerándolo una alternativa efectiva y eficiente para heridas infectadas complicadas.

Dámaso Fernández-Ginés et al. reportaron su experiencia con el uso de sevoflurano tópico en úlceras vasculares y de decúbito crónicas refractarias en un total de 36 pacientes<sup>314</sup>. Informan que 34 de 36 (94,4%) fueron tratados durante un tiempo medio de 10,5 meses (3-24 meses) obteniendo un efecto analgésico rápido, intenso y duradero (2-48 horas), sin fenómeno de tolerancia ni sensibilización. Sin embargo, los autores no describieron los resultados objetivos de la intensidad ni tiempo de latencia del efecto analgésico. Tampoco relataron las variables medidas sobre la calidad de vida, la dosis de analgésicos ni la superficie de la úlcera.

Un estudio observacional prospectivo evaluó la eficacia y seguridad del sevoflurano tópico en úlceras vasculares y de decúbito refractarias<sup>315</sup>. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética con el uso off-label del producto. Los pacientes fueron mayores de 18 años con un dolor puntuado mediante la EVA  $\geq 7$  puntos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una cura estándar de la herida (limpieza, desbridamiento, cambio de apósito) con (n=10) o sin (n=5) sevoflurano tópico a dosis de 1 mL/cm<sup>2</sup> entre 1-4 veces al día durante 3 meses. Las variables analizadas fueron el dolor mediante la escala EVA, la dosis de opioides, el tamaño de la úlcera, la seguridad y la impresión clínica tanto del paciente como del médico de la evolución de la herida. El grupo de sevoflurano estaba constituido por un 55% varones y 45% mujeres, con una edad media de  $66,6 \pm 15,5$  años y con un tiempo de evolución de la úlcera de  $25,5 \pm 19,6$  meses. Nueve de las diez úlceras fueron de etiología venosa y una por decúbito. Inicialmente el medicamento fue administrado en

el hospital y posteriormente fue aplicado por enfermería en 6 casos y por el propio paciente en 4 casos. El número medio de aplicaciones diarias de sevoflurano por paciente fue de  $2,17 \pm 1,24$  veces. Tras la aplicación de sevoflurano la reducción media del dolor fue de  $5,7 \pm 2$  puntos ( $p = 0.001$ ). La EVA asociada al desbridamiento fue de 9 puntos al inicio y de 1-2 puntos a partir de la segunda aplicación. La EVA media al inicio fue de  $7,36 \pm 1,56$  puntos y de  $0,59 \pm 0,48$  puntos a los 90 días. El efecto analgésico presentó un tiempo medio de latencia de  $3,2 \pm 1,2$  minutos y una duración media de  $9,6 \pm 4,7$  horas. El número de admisiones de hospitalización fue de  $1,45 \pm 0,51$  veces con sevoflurano y de  $4,40 \pm 0,50$  veces sin sevoflurano. La dosis media de opioides al inicio fue de  $102,7 \pm 36,8$  mg/día y de  $20 \pm 5,4$  mg/día al finalizar el estudio. El área media de la úlcera previo al estudio fue de  $12,5 \pm 2,2$  cm<sup>2</sup> y de  $6,1 \pm 2,67$  cm<sup>2</sup> a los 90 días. Para alcanzar una reducción de un 1 cm<sup>2</sup> el tamaño de la úlcera se necesitó un tiempo medio de 12,2 días con sevoflurano y de 39,3 días sin sevoflurano. La impresión del paciente sobre la mejoría de la úlcera fue del 100%. Con respecto a la seguridad, en 4 pacientes se observó la aparición de prurito y eritema de carácter leve en el área periulcerosa que no requirió la suspensión del tratamiento. Los análisis de sangre incluyendo hemograma, electrolitos, función renal y hepática no mostraron alteraciones significativas durante el tratamiento con sevoflurano. No hubo efectos adversos sistémicos, fenómenos de sensibilización ni tolerancia relacionados con sevoflurano. Estos autores concluyen que el sevoflurano tópico sobre úlceras vasculares presenta un efecto analgésico intenso y duradero asociado a una reducción progresiva del tamaño de la herida.

Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad, motivo por el que se requieren estudios de investigación con series de mayor número de casos y ensayos clínicos adecuados sobre esta alternativa terapéutica novedosa y prometedora en el tratamiento del dolor y valorar su posible recomendación como alternativa terapéutica de las UVC.

## 2.- JUSTIFICACIÓN

Las UVC constituyen una patología médica común en continuo crecimiento durante las últimas décadas asociado al envejecimiento de la población. Ocasionan múltiples consecuencias negativas sobre la población afectada y el sistema sanitario tales como una importante y elevada morbilidad con trastornos físicos, psicológicos y psiquiátricos, deterioro de la calidad de vida, pérdida de autonomía e independencia, consumo de recursos sanitarios, ingresos hospitalarios, consultas de atención médica y visitas a distintos especialistas y profesionales sanitarios incluyendo médicos, psicólogos, fisioterapeutas, y cuidados por personal de enfermería.

Las heridas dolorosas como las UVC ocasionan un elevado gasto sanitario directo por atención sanitaria recibida, traslados de ambulancias, hospitalizaciones, y consumo de analgésicos orales y tópicos. También destaca el gasto indirecto por la pérdida de productividad, absentismo laboral y jubilación prematura.

La cura de las UVC es un procedimiento terapéutico habitualmente realizado en las consultas de Enfermería, Atención Primaria, Dermatología, Cirugía General y Cirugía Vascular. Los pacientes con UVC suelen experimentar con elevada frecuencia dolor en reposo que empeora notablemente con la limpieza habitual durante la cura. El dolor es el factor primordial que más afecta e interesa al paciente, y puede dañar su estado físico y psíquico, alterar su calidad de vida y su capacidad para realizar las actividades cotidianas.

El dolor es una constante vital que debe ser monitorizada con asiduidad durante las curas para vigilar la intensidad, la frecuencia y el control. También sirve para valorar el manejo, la evolución clínica de la herida y la eficacia de los fármacos para el tratamiento analgésico. El intenso dolor que pueden sufrir durante la técnica de limpieza y desbridamiento ocasiona que la cura sea un método excesivamente laborioso, arduo, preciso, complicado, de larga duración, difícilmente reproducible, y habitualmente ineficaz, incompleto e insatisfactorio. Requiere un enorme esfuerzo,



paciencia, aplicación, y trabajo por parte del profesional sanitario atribuido particularmente al dolor padecido por el paciente.

El dolor crónico asociado a las UVC provoca que estos pacientes presenten un consumo elevado de analgésicos orales, siendo los más frecuentes el paracetamol, los AINES y los opioides. A pesar de los múltiples tratamientos disponibles, el dolor suele estar deficientemente abordado y tratado, por lo que suelen necesitar la combinación de varias drogas y/o dosis elevadas para mantener un adecuado control. Sin embargo, el elevado consumo de estos fármacos en población geriátrica puede inducir a la aparición de múltiples complicaciones médicas y efectos adversos que incluyen la tolerancia, la dependencia, la adicción, diversos trastornos gastrointestinales, renales, cardiovasculares y neurológicos principalmente, e incluso la muerte. Además los ancianos suelen recibir tratamiento oral para otras enfermedades, por lo que en este grupo poblacional también hay que señalar las interacciones medicamentosas con los analgésicos orales que pueden acarrear problemas de salud añadidos.

Como tratamiento tópico para el dolor, el único fármaco aprobado es la crema de lidocaína y prilocaína, con eficacia y seguridad demostrada para el desbridamiento de úlceras. Sin embargo, esta presentación de crema es un vehículo que presenta dificultades para alcanzar adecuadamente toda la interioridad de la cavidad de la úlcera por lo que su eficacia es limitada, y además requiere un tiempo de latencia de treinta minutos. Actualmente en nuestro sistema sanitario, debido a la carga asistencial médica de pacientes y el tiempo necesario para curar a los pacientes, esta crema es una opción válida en pacientes con dolor incontrolado pero requiere un mayor gasto sanitario, un mayor consumo de tiempo de curación, y esto último a su vez supone un menor número de pacientes que pueden ser atendidos.

La idea principal de este estudio es valorar la eficacia y seguridad de incluir un tratamiento previo con sevoflurano tópico administrado en la úlcera como parte de la técnica de la cura. Se trata de encontrar una alternativa terapéutica que proporcione una analgesia de calidad durante el procedimiento, reflejándose en una mayor satisfacción y confort con la atención sanitaria, y en una mejoría de la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes.

El control óptimo del dolor durante la cura y en reposo crea potenciales beneficios para el paciente y el sistema sanitario tales como mayor adherencia al tratamiento, menor tiempo de duración de la cura, acortamiento del período de cicatrización, reducción del gasto sanitario, aumento de la satisfacción global, mejoría de la calidad de vida, avance de la capacidad funcional, incremento de la autoestima y sentimientos positivos, disminución de trastornos físicos, psicológicos y emocionales, perfeccionamiento de las relaciones personales, familiares y del paciente con los profesionales de la salud, reinserción social, descenso del número de hospitalizaciones y visitas médicas, y bajada del consumo de los analgésicos orales y de sus efectos adversos e interacciones.



## **3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1.- HIPÓTESIS**

#### **3.1.1.- HIPÓTESIS GENERAL**

La administración de sevoflurano tópico previo a la curación de las UVC puede proporcionar una analgesia de calidad durante el procedimiento, que se refleje en unas puntuaciones menores en las escalas de valoración del dolor que a su vez permita la realización de una cura más adecuada, con menor sensación dolorosa y con mayor satisfacción de los pacientes. Estos cambios pueden repercutir en una disminución del consumo de fármacos para el tratamiento del dolor en las primeras 24 horas tras la técnica, en una mayor calidad de vida y en una mejoría de la capacidad para las actividades cotidianas.

#### **3.1.2.- HIPÓTESIS PRINCIPAL**

La irrigación tópica y directa de sevoflurano en las UVC puede ayudar y facilitar la cura debido a un efecto analgésico con un corto período de latencia, una duración prolongada, ocasionando unos efectos adversos mínimos locales, y ausencia de efectos adversos sistémicos.

#### **3.1.3.- HIPÓTESIS SECUNDARIAS**

a) El sevoflurano puede ofrecer una analgesia acertada en la curación evaluada mediante la monitorización de la EVA, que a su vez permita una cura más eficaz y apropiada, un mayor bienestar, y una mejoría de la calidad de vida y de la capacidad funcional de los pacientes.

b) El sevoflurano tópico puede aportar una analgesia rápida, intensa y duradera a nivel local en la úlcera ocasionando, además, una curación más confortable y rápida.

c) Una mejoría de la analgesia durante y tras 24 horas de la cura puede reducir el consumo de fármacos para el tratamiento del dolor, además de retrasar la toma del analgésico pautado después del procedimiento.

d) La utilización de sevoflurano tópico previo a la curación de UVC no altera la estabilidad hemodinámica ni la saturación de oxígeno de los pacientes durante el procedimiento de la cura proporcionando, además, una analgesia adecuada durante la técnica.

e) El uso tópico de sevoflurano puede causar efectos adversos locales leves y transitorios en la piel perilesional, sin ocasionar alteraciones relevantes a nivel de la cicatrización, colonización y/o infección bacteriana de la úlcera.

## **3.2.- OBJETIVOS**

### **3.2.1.- OBJETIVO GENERAL**

Valorar si la administración de sevoflurano tópico a dosis de 1 mL / cm<sup>2</sup> de tamaño de la UVC previo a la cura estándar individualizada del paciente proporcionó un control eficaz y seguro de la analgesia, un mayor confort, una mejoría de la calidad de vida, un mayor capacidad funcional y una disminución del consumo de analgésicos. Evaluar si esta técnica aportó una cura más adecuada, completa, efectiva, fácil, con menos dolor sufrido y mayor bienestar.

### **3.2.2.- OBJETIVO PRIMARIO**

Medir cómo fue el efecto analgésico causado por el uso de sevoflurano tópico en la UVC previo a la curación, calculando el tiempo de latencia de acción necesario para alcanzar la analgesia, la intensidad analgésica ofrecida mediante la valoración de

la EVA, y el período de duración del resultado analgésico que se obtuvieron durante el procedimiento. Determinar cuales fueron los efectos adversos acontecidos tanto a nivel local como sistémico.

### **3.2.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

#### **3.2.3.1.- Relacionados con la técnica**

a) Observar la calidad de la analgesia que fue obtenida durante el procedimiento y en las primeras 48 horas posteriores a la curación mediante la monitorización de la EVA en curas realizadas previamente sin sevoflurano y posteriormente en las curas con la administración de sevoflurano.

b) Examinar si aparecieron efectos adversos cutáneos en las primeras 48 horas posteriores a la aplicación de sevoflurano incluyendo prurito, quemazón, calor, escozor, eritema, y eccema. Verificar si los pacientes requirieron tratamiento para las complicaciones locales tal como emolientes y corticoides tópicos.

c) Analizar si se produjeron efectos adversos sistémicos durante la cura tras la administración de sevoflurano (depresión cardiovascular, respiratoria, neurológica), incluyendo la monitorización de las constantes vitales de frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno. Recoger si se apreciaron alteraciones sistémicas secundarias al uso de sevoflurano durante las primeras 48 horas posteriores a su utilización.

d) Exponer las características que presentaron las UVC mediante la iconografía y descripción de la exploración dermatológica previo al inicio del uso de sevoflurano, a las 48 horas de la primera cura con sevoflurano, tras dos semanas de tratamiento y tras un mes del procedimiento.

e) Determinar si tuvo algún efecto sobre la infección bacteriana mediante la recogida de muestras para cultivo bacteriano previo al inicio del uso de sevoflurano y tras un mes del procedimiento.

### **3.2.3.2.- Relacionados con el paciente**

a) Evaluar si se encontraron cambios en la calidad de vida mediante una encuesta cualitativa y cuantitativa, previo al inicio del uso de sevoflurano, a las 48 horas de la primera cura con sevoflurano, tras dos semanas de tratamiento y tras un mes del procedimiento.

b) Valorar si se generaron cambios en la capacidad de funcionalidad mediante una encuesta cualitativa y cuantitativa, previo al inicio del uso de sevoflurano, a las 48 horas de la primera cura con sevoflurano, tras dos semanas de tratamiento y tras un mes del procedimiento.

c) Describir el grado de confort y satisfacción que causó en el paciente con las curas, previo al inicio del uso de sevoflurano, a las 48 horas de la primera cura con sevoflurano, tras dos semanas de tratamiento y tras un mes del procedimiento.

d) Calcular si se obtuvieron cambios en el consumo de fármacos analgésicos previo al inicio del uso de sevoflurano, a las 48 horas de la primera cura con sevoflurano, tras dos semanas de tratamiento y tras un mes del procedimiento. Observar la duración en horas que fue necesaria para iniciar medicación analgésica requerida por el paciente después de las curas.

## **4.- METODOLOGÍA**

### **4.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se presenta un estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de treinta casos, en el que se han incluido todos aquellos pacientes mayores de 65 años que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa para la realización de cura ambulatoria de úlcera cutánea crónica de etiología venosa, en miembros inferiores, dolorosa con una EVA igual o superior a cuatro puntos, y a los que se le administró sevoflurano tópico en la herida previo a la curación. Cada paciente es control de sí mismo, evaluando y analizando todas las variables a estudio que acontecieron en una primera cura sin sevoflurano y después en sucesivas curas con sevoflurano. Se han tenido en cuenta los criterios de inclusión y exclusión a la hora de seleccionar a los pacientes.

### **4.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario Severo Ochoa en el área de las consultas del servicio de Dermatología.

### **4.3.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Se trata de un estudio puramente descriptivo retrospectivo piloto en el que la muestra viene directamente condicionada por el número de casos que recibieron este tratamiento. Debido a estas limitaciones no se pretendía realizar contraste de hipótesis a priori sino describir los hallazgos, por lo cual no se ha realizado un cálculo de tamaño muestral sobre dicha base. Se ha conseguido obtener datos de casi el 100% de la población de pacientes que han recibido este tratamiento para las curas en nuestro hospital, con lo cual los hallazgos son significativos para nuestra área.



#### **4.4.- PERÍODO DE ESTUDIO**

El periodo de tiempo investigado ha sido desde abril hasta septiembre de 2016.

#### **4.5.- SELECCIÓN DE PACIENTES**

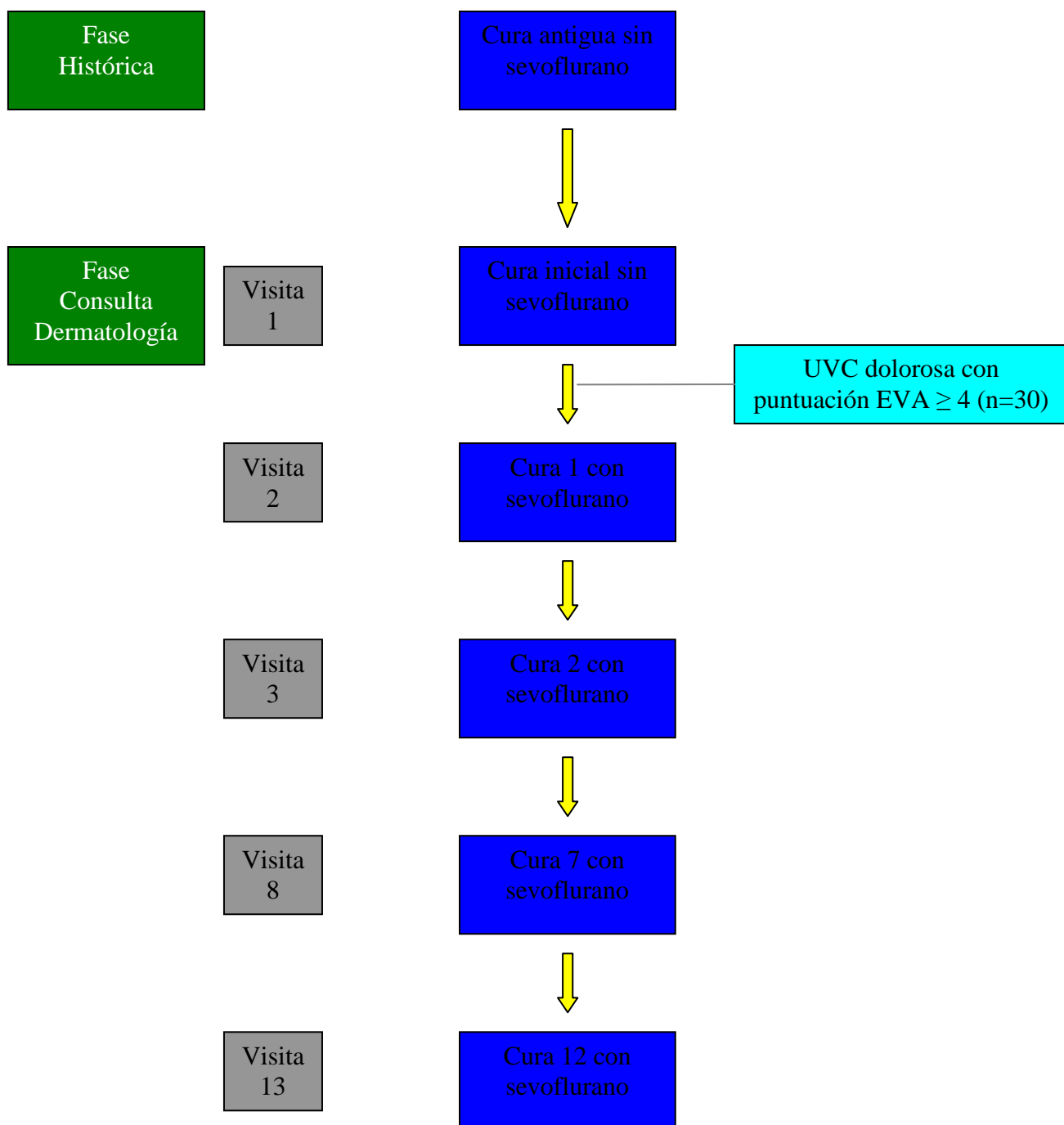
##### **4.5.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Pacientes mayores de 65 años, ambulatorios, programados para curación de UVC con IVC de grado C6 de la clasificación CEAP.
- b) Pacientes con dolor asociado a la UVC monitorizado mediante la EVA, con una puntuación igual o superior a cuatro puntos antes de iniciar la curación.
- c) Firma del consentimiento informado de uso compasivo previo a la administración de sevoflurano.

##### **4.5.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Pacientes hospitalizados.
- b) Rechazo de la técnica por parte del paciente.
- c) Ulceración cutánea secundaria a isquemia arterial diagnosticada o con un valor de ITB menor de 0.8.
- d) Ulceración cutánea secundaria a otra causa diferente de la etiología venosa.
- e) Arteriosclerosis generalizada.
- f) Antecedente personal de episodio de hipertermia maligna.
- g) Historia personal de alergia o hipersensibilidad al sevoflurano.
- h) Deterioro cognitivo moderado-grave.
- i) Barrera lingüística.
- j) Presencia de dolor moderado-intenso por otra causa.

#### **4.6.- FLUJO DE PACIENTES**



## **4.7.- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA A ESTUDIO**

### **4.7.1.- DESCRIPCIÓN GENERAL**

La información de los pacientes incluidos en el estudio se ha obtenido a partir de los datos clínicos en un cuaderno de recogida de datos (CRD), recopilados por el especialista facultativo en la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa, de todos aquellos pacientes derivados desde cualquier ámbito al servicio de Dermatología para la realización de curas de UVC. La evaluación comienza en la primera consulta del paciente para valoración de la UVC y continúa durante las visitas para la realización del procedimiento de la curación previa administración de sevoflurano tópico.

### **4.7.2.- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE CURACIÓN CON SEVOFLURANO TÓPICO**

La cura se realiza en una habitación bien ventilada, con las ventanas abiertas, en una camilla situada junto al sistema de ventilación o próximas a las ventanas, y con luz adecuada con suficiente potencia. El paciente se coloca en la camilla en la posición de decúbito supino y posteriormente se moviliza la parte superior de la camilla manteniendo una inclinación de 30 a 45° según las preferencias del paciente.

El sevoflurano se conserva en un envase ámbar de naftalato de polietileno de 250 mL a temperatura ambiente entre 15 y 30°C (Figura 7). El sevoflurano se administra en el acto quirúrgico habitualmente mediante inhalación a través de un vaporizador calibrado. La prescripción de sevoflurano tópico mediante irrigación directa en la herida es de uso off label o fuera de ficha técnica, dentro de la situación clínica de utilización en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica y uso en condiciones distintas por una vía de administración diferente a la autorizada.

Para la extracción del producto primero retiramos el tapón amarillo, y con una aguja intramuscular (18 G) realizamos una presión firme y precisa sobre el centro del envase hacia su interior hasta la introducción completa de la aguja. Seguidamente

conectamos una llave de 3 pasos a la aguja correspondiente, y se extraerá el líquido si abrimos la llave y la conectamos a una jeringa. Previo a la administración del producto, el profesional sanitario responsable de su utilización debe colocarse una mascarilla.

Previo a la técnica de curación una vez colocado el paciente en la camilla, se procede a la monitorización hemodinámica y respiratoria, evaluándose la frecuencia cardíaca (FC) y la saturación de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) mediante el pulsioxímetro. La cura se inicia con la retirada del vendaje para descubrir la herida. Se continúa con un lavado abundante y muy suave del lecho de la herida con la irrigación de suero fisiológico al 0,9%, dejando secar el lecho ulceroso con gasas estériles. Mientras se seca el lecho ulceroso se carga en una jeringa de 5 ó 10 mL un volumen de sevoflurano líquido (SEVORANE®; ABBOTT LABORATORIES, S.A.) acorde con el tamaño de la herida, con el fin de aplicar aproximadamente 1 mL / cm<sup>2</sup>. Esta dosis ha sido elegida en base a nuestras experiencias previas. Se conecta una aguja subcutánea (25 G) a la jeringa con la que se realizará la administración del fármaco. Con la utilización de esta aguja la pérdida de producto por goteo es mínima o nula, y el sevoflurano se dirige directamente al foco.

La úlcera se irriga directamente con sevoflurano respetando en la medida de lo posible los bordes de piel sana con el uso de gasas estériles protegiendo la piel perilesional y eliminando por empapación con compresa seca lo que pueda rebosar más allá del lecho ulceroso. Esta precaución minimiza la aparición del efecto adverso más común hasta ahora observado, que consiste en la irritación de los bordes de la herida que el paciente vive como sensación pruriginosa. Tras esto la herida será rápidamente cubierta con una compresa de algodón trenzada hidrofílica estéril, mojada en suero fisiológico sin llegar a empapar por completo.

Tras esperar 2-10 minutos al alcanzar el efecto analgésico, se retira el vendaje y se procede a la limpieza habitual estándar de la ulceración, un lavado continuo a presión media con suero salino fisiológico en el lecho ulceroso, y desbridamiento de la lesión mediante curetaje lineal de las zonas fibrinosas y/o necróticas hasta obtenerse tejido de granulación sano con moteado hiperémico según las características individuales de la herida. Hemos elegido este tiempo de espera

basándonos en nuestras experiencias clínicas previas. Si tras el desbridamiento de una zona concreta el paciente refiriera dolor, se aplica sobre esa zona un volumen de sevoflurano suficiente para alcanzar una analgesia de mayor calidad, lo que habitualmente se logra con 0,2-0,4 mL añadidos.

Tras la limpieza y secado de la herida, se procede a la oclusión del lecho ulceroso con el apósito estéril adecuado, la aplicación de emoliente en toda la superficie corporal del miembro inferior afectado alrededor del área periulcerosa y se coloca el vendaje correcto según las necesidades del paciente al ser un tratamiento individualizado. La técnica finaliza con la monitorización de la FC y la SatO2 previo a la salida del paciente de la consulta. Este procedimiento de actuación fue recogido y diseñado como un “protocolo de uso de sevoflurano tópico para la curación de herida dolorosa”, el cual fue aceptado y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y Medicina del Trabajo en abril de 2016.



*Figura 9: Envase de sevoflurano.*

#### **4.7.3.- ACTUACIÓN ANTE LOS EVENTOS ADVERSOS**

Durante la curación y el seguimiento de los pacientes en las primeras 48 horas tras la técnica se ha objetivado la aparición de los principales efectos adversos relacionados con la administración de sevoflurano tópico, así como la necesidad de medicación para su tratamiento.

Los efectos adversos locales pueden ser prurito, escozor, dolor, calor, quemazón, eritema y eccema. Se ha recogido si han precisado tratamiento con emolientes o Betametasona 17-valerato crema (Celestoderm<sup>®</sup> crema).

Si hubieran aparecido signos o síntomas de depresión cardiovascular, respiratoria y/o neurológica se habría suspendido inmediatamente el tratamiento y se habría notificado al Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia a través del sistema de tarjeta amarilla.

Si se hubieran objetivado signos o síntomas neurológicos, cardiovasculares y/o respiratorios graves en el personal sanitario se suspendería inmediatamente el tratamiento y se habría notificado al servicio de Medicina del Trabajo y Prevención de Riesgos Laborales.

#### **4.8.- MEDIDAS PARA VALORAR EL CUMPLIMIENTO**

Todas las variables, datos y eventualidades que se pudieron producir fueron anotados en el CRD por el facultativo.

#### **4.9.- VARIABLES A ESTUDIO**

##### **4.9.1.- VARIABLE PRINCIPAL**

Calidad de la analgesia obtenida durante la curación, mediante la monitorización de la EVA previo a la administración de sevoflurano y durante el procedimiento de la curación, con la ayuda de expresiones faciales que simulan el

dolor sufrido por el paciente (Figura 8).

#### **4.9.2.- VARIABLES SECUNDARIAS**

- Medición del dolor en reposo mediante la EVA.
- Duración del efecto analgésico en horas.
- Tiempo de latencia del efecto analgésico en minutos.
- Período de tiempo requerido para la realización de la cura.
- Grado de satisfacción del paciente con la analgesia recibida y la técnica realizada durante las curas (ANEXO I).
- Valoración de la calidad de vida mediante un instrumento de medida adaptado a las UVC (ANEXO II).
- Evaluación de la capacidad funcional para las actividades cotidianas mediante la monitorización del índice de Barthel (ANEXO III).
- Consumo de fármacos para el tratamiento del dolor asociado a la UVC.
- Número de horas posteriores a la cura para el consumo de analgésico.
- Características de la úlcera:
  - Tamaño en cm.
  - Profundidad: dermis profunda, media o superficial.
  - Bordes eritematosos.
  - Fondo: limpio, sucio.
  - Exudado: seroso, mucoso, sanguinolento, purulento.
  - Presencia de tejido necrótico y/o fibrinoso.
- Aparición de efectos adversos locales y la necesidad de su tratamiento, durante el procedimiento y en las 48 horas posteriores a la técnica, valorando su presencia o ausencia:
  - Prurito.
  - Eritema.
  - Eccema.
  - Calor, escozor, quemazón.
- Aparición de efectos adversos sistémicos y la necesidad de su tratamiento durante el procedimiento y en las 48 horas posteriores a la técnica.

- Monitorización hemodinámica y respiratoria mediante la medida de FC y SatO<sub>2</sub> con pulsioxímetro previo a la administración de sevoflurano y posterior a la curación.
- Muestra para cultivo bacteriano previo a la administración de sevoflurano y tras su uso.

## **4.10.- PLAN DE VISITAS Y RECOGIDA DE DATOS**

### **4.10.1.- PRIMERA VISITA**

Se seleccionan los pacientes derivados desde cualquier ámbito a consulta de Dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa para valoración de UVC previamente diagnosticadas con IVC grado C6 de la clasificación CEAP, con una edad superior a los 65 años y que presentan un dolor asociado a la UVC con una puntuación EVA igual o superior a cuatro puntos.

En la primera visita del paciente se analizan los datos clínicos de edad, sexo, y diversos factores de riesgo cardiovascular incluyendo la presencia o ausencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico y consumo de tabaco y/o alcohol.

También se recogen la medicación para el tratamiento del dolor de la UVC, el número de horas posteriores a la cura habitual para el inicio de la analgesia, el índice de calidad de vida adaptado a la UVC, la capacidad funcional mediante el índice de Barthel, y el grado de satisfacción con respecto a la analgesia recibida, la evolución de la úlcera y con las curas realizadas previamente.

Se recopilan los datos correspondientes al procedimiento de cura habitual individualizada de la ulceración, la frecuencia de curación, el tiempo necesario para realizar la curación, la EVA en reposo y durante la cura, y las características de la herida incluyendo tiempo de evolución, localización, tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, tejido necrótico, fibrina, signos de IVC, palpación de pulsos, muestra para cultivo bacteriano e iconografía.



Se les realiza la curación mediante la limpieza habitual estándar de la herida según las características individuales del paciente. Por el excesivo dolor experimentado se les ofrece a estos pacientes la posibilidad de realizar el procedimiento de curación de las UVC con la administración previa de sevoflurano tópico en el lecho ulceroso por uso compasivo y off label, siguiendo el protocolo de “uso de sevoflurano de forma tópica para las curas de heridas dolorosas” aceptado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y el Servicio de Medicina del Trabajo.

Para esta técnica se siguieron las normas de seguridad previamente explicadas y se recogió el consentimiento informado de uso compasivo firmado por el paciente previo a su uso explicando la justificación, los riesgos y los beneficios de la utilización de sevoflurano (ANEXO IV). Sin el consentimiento no se llevó a cabo ningún procedimiento de cura con este fármaco.

#### **4.10.2.- SEGUNDA VISITA**

En esta visita iniciamos la técnica de curación con sevoflurano tópico como se describe anteriormente. Se recoge la información de la medicación analgésica, el número de horas posteriores a la cura para el consumo de analgésico, la EVA en reposo, las características de la úlcera correspondientes al tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina e iconografía.

Previo a la administración de sevoflurano recogemos las constantes de FC y SatO<sub>2</sub>. A continuación realizamos la curación individualizada con sevoflurano. Tras el procedimiento recogemos la EVA durante la curación, el tiempo de latencia del efecto analgésico, el tiempo necesario para realizar la cura, los efectos adversos locales y sistémicos, las constantes de FC y SatO<sub>2</sub>, y el grado de satisfacción con la calidad de la analgesia recibida.

#### **4.10.3.- TERCERA VISITA**

Esta visita corresponde a la segunda cura con sevoflurano tras 48 horas posteriores de la primera técnica. Inicialmente se examina la duración del efecto analgésico, el consumo de fármacos para el tratamiento del dolor, el número de horas posteriores a la cura para el consumo de analgésico, el índice de calidad de vida y de capacidad funcional, la EVA en reposo, las constantes de FC y SatO<sub>2</sub>, los efectos adversos locales y sistémicos relacionados y si precisó tratamiento, y las características de la úlcera correspondientes al tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina, muestra para cultivo bacteriano e iconografía.

Posteriormente realizamos la curación con sevoflurano y tras finalizar el procedimiento recogemos la EVA durante la curación, el tiempo de latencia del efecto analgésico, el tiempo necesario para realizar la cura, los efectos adversos locales y sistémicos, las constantes de FC y SatO<sub>2</sub>, y el grado de satisfacción con la calidad de la analgesia recibida.

#### **4.10.4. – OCTAVA VISITA**

Tiene lugar tras dos semanas desde el inicio de la técnica de curación con sevoflurano en la cura número 7 con este fármaco. En esta visita se recoge la información clínica correspondiente a las variables recopiladas previamente en la tercera visita durante la segunda cura con sevoflurano.

#### **4.10.5.- DÉCIMO TERCERA VISITA**

Se lleva a cabo tras cuatro semanas desde el inicio del procedimiento con sevoflurano en la cura número 12 con este fármaco. En esta visita igualmente se recoge los datos clínicos analizados previamente en la tercera y octava visita durante la segunda y séptima cura con sevoflurano.

#### **4.11.- SECUENCIA DEL ESTUDIO EN CADA VISITA**

##### **4.11.1.- PRIMERA VISITA: Visita consulta y cura basal**

Se evalúan los datos clínicos de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión previamente comentados. El paciente recibió el consentimiento informado de uso compasivo que debía ser firmado previamente a su utilización para la curación.

- Codificación del paciente.
- Datos demográficos: edad, sexo.
- Notificación de la presencia de factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico, consumo de tabaco y/o alcohol.
- Valoración del consumo de medicación para el tratamiento del dolor asociado a UVC. Número de horas posteriores a la curación para el inicio de la analgesia.
- Valoración del índice de calidad de vida adaptado a la UVC.
- Valoración de la capacidad funcional con el índice de Barthel.
- Encuesta de satisfacción.
- Evaluación de la técnica de curación realizada: frecuencia, apósitos, duración.
- Evaluación del dolor en reposo y durante la cura.
- Descripción de las características de la ulceración: clasificación CEAP, tiempo de evolución, localización, tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, tejido necrótico, fibrina, signos de IVC, palpación de pulsos, muestra para cultivo bacteriano e iconografía.

##### **4.11.2.- SEGUNDA VISITA: Primera cura con sevoflurano**

- Valoración del consumo de medicación para el tratamiento del dolor asociado a UVC. Número de horas posteriores a la curación para el inicio de la analgesia.
- Evaluación del dolor en reposo y durante la cura.

- Descripción de las características de la herida: tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina e iconografía.
- Monitorización de las variables FC y SatO2 previa y posteriormente a la curación.
- Estimación del tiempo de latencia del efecto analgésico con sevoflurano.
- Evaluación del tiempo necesario para realizar la cura.
- Aparición de los efectos adversos locales y sistémicos.
- Encuesta de satisfacción.

#### **4.11.3.- TERCERA VISITA: Segunda cura con sevoflurano**

- Valoración del consumo de medicación para el tratamiento del dolor asociado a UVC. Número de horas posteriores a la curación para el inicio de la analgesia.
- Evaluación del dolor en reposo y durante la cura.
- Valoración del índice de calidad de vida adaptado a la UVC.
- Valoración de la capacidad funcional con el índice de Barthel.
- Encuesta de satisfacción.
- Estimación de la duración del efecto analgésico del sevoflurano.
- Monitorización de las variables FC y SatO2 previa y posteriormente a la curación.
- Estimación del tiempo de latencia del efecto analgésico con sevoflurano.
- Evaluación del tiempo necesario para realizar la cura.
- Aparición de los efectos adversos locales y sistémicos y su tratamiento.
- Descripción de las características de la herida: tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina e iconografía.

#### **4.11.4.- OCTAVA VISITA: Séptima cura con sevoflurano**

- Valoración del consumo de medicación para el tratamiento del dolor asociado a UVC. Número de horas posteriores a la curación para el inicio de la analgesia.

- Evaluación del dolor en reposo y durante la cura.
- Valoración del índice de calidad de vida adaptado a la UVC.
- Valoración de la capacidad funcional con el índice de Barthel.
- Encuesta de satisfacción.
- Estimación de la duración del efecto analgésico del sevoflurano.
- Monitorización de las variables FC y SatO2 previa y posteriormente a la curación.
- Estimación del tiempo de latencia del efecto analgésico con sevoflurano.
- Evaluación del tiempo necesario para realizar la cura.
- Aparición de los efectos adversos locales y sistémicos y su tratamiento.
- Descripción de las características de la herida: tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina e iconografía.

#### **4.11.5.- DÉCIMO TERCERA VISITA: Duodécima cura con sevoflurano**

- Valoración del consumo de medicación para el tratamiento del dolor asociado a UVC. Número de horas posteriores a la curación para el inicio de la analgesia.
- Evaluación del dolor en reposo y durante la cura.
- Valoración del índice de calidad de vida adaptado a la UVC.
- Valoración de la capacidad funcional con el índice de Barthel.
- Encuesta de satisfacción.
- Estimación de la duración del efecto analgésico del sevoflurano.
- Monitorización de las variables FC y SatO2 previa y posteriormente a la curación.
- Estimación del tiempo de latencia del efecto analgésico con sevoflurano.
- Evaluación del tiempo necesario para realizar la cura.
- Aparición de los efectos adversos locales y sistémicos y su tratamiento.
- Descripción de las características de la herida: tamaño, profundidad, bordes, fondo, exudado, presencia de tejido necrótico y/o fibrina e iconografía.

## **4.12.- ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El análisis de datos se ha realizado con los paquetes estadísticos IBM SPSS versión 21.0 y R versión 3.3.2, y ha consistido en un análisis univariante de todas las variables cuantitativas y cualitativas consideradas en el estudio. Además se ha realizado una comparación de aquellas variables de las que se tomaron datos históricos, basales y durante las curas.

Para variables cuantitativas, la comparación ha consistido en un gráfico de medias en el cual se han considerado como categorías tanto los datos históricos y basales como los datos medidos en cada una de las curas. En el gráfico de medias se ha utilizado el error estándar de la media como referencia en cada una de las barras para poder realizar una comparativa visual de la media entre cada una de las categorías. Para variables cualitativas, la comparación se ha realizado mediante gráficos de barras y aplicando test chi-cuadrado para contrastar dependencias entre cada una de las categorías.

## **4.13.- CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

### **4.13.1.- MONITORIZACIÓN DEL ESTUDIO**

El presente estudio es monitorizado y supervisado por varios facultativos miembros del Servicio de Dermatología a fin de evaluar si se ha realizado una correcta recogida de datos.

### **4.13.2.- ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN**

La información perteneciente a los datos clínicos recogidos ha sido archivada en las dependencias del Servicio de Dermatología del Hospital Severo Ochoa.

#### **4.14.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se solicitó a todos los pacientes el consentimiento informado de uso compasivo para la realización de curas con la administración de sevoflurano tópico.

Se guardaron las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. El anonimato del paciente se mantuvo en todo momento, para lo cual los datos facilitados fueron incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

A fin de mantener la absoluta confidencialidad de los datos del paciente, no se recogió ningún dato que pudo identificarle. En los CRD había un código asignado a cada paciente de forma correlativa.

El presente estudio analiza de forma retrospectiva, sin aleatorización, una población a estudio. Cumpliendo la ley para la realización de estudios observacionales no-EPAs, la presentación de este protocolo a un Comité de Ética se consideró necesaria de acuerdo a lo estipulado en la nueva Ley de regulación de Estudios Postautorización. El investigador principal presentó este protocolo al Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Severo Ochoa para su revisión, siendo aprobado previo al análisis de los datos (ANEXO V).

## **4.15.- CONSIDERACIONES LEGALES**

### **4.15.1.- CONDICIONES DE REALIZACIÓN**

La realización de la tesis se llevó a cabo de acuerdo con las normas sanitarias, éticas y de buena Práctica aplicables.

### **4.15.2.- INFORMES**

El investigador se comprometió a colaborar e informar en relación con el proyecto, su seguimiento y los resultados del mismo.

### **4.15.3.- PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS**

La propiedad de los datos y resultados corresponden al investigador, cuyos derechos de propiedad industrial y/o intelectual y utilización se reserva.

### **4.15.4.- COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

No se previó una compensación económica al investigador ni a los pacientes.

### **4.15.5.- CONFIDENCIALIDAD**

El investigador se obligó al tratamiento confidencial de toda la información obtenida durante la realización del proyecto, así como de los resultados del mismo, hasta que sean hechos públicos en los foros científicos correspondientes. En consecuencia, no facilitaron a terceros datos o contenidos de la información mencionada, si no fue con el consentimiento expreso y escrito y con las condiciones que estableció el investigador.



#### **4.16.- CRONOGRAMA**

FASES DEL ESTUDIO	MESES									
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Periodo reclutamiento										
Informatización de los datos										
Depuración y validación de la base de datos										
Análisis de datos										
Elaboración informe de resultados										
Elaboración del informe final del estudio para su publicación										

*Tabla 11: Cronograma del estudio.*

#### **4.17.- LIMITACIONES**

❖ El mejor diseño posible para demostrar la efectividad del tratamiento con sevoflurano tópico es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. En este caso su viabilidad queda limitada por la falta de recursos humanos (dermatólogos y enfermeros disponibles para el ensayo) y materiales (financiación, ampollas de placebo). No obstante, el estudio piloto realizado abre la puerta a estudios de mayor nivel de evidencia sobre el tema, dados los resultados obtenidos que son muy positivos lo cual solo es parcialmente matizable por el tipo de diseño utilizado.

❖ La dificultad en la valoración del dolor asociado a la UVC radica en que se trata de una variable subjetiva. A pesar de que la EVA es el método de elección empleado en nuestro centro para la valoración del dolor, no se puede olvidar que sólo el paciente es capaz de cuantificar su dolor y que, en el caso de los pacientes con

dolor crónico, está altamente influido por factores emocionales, psicológicos y sociales.

❖ La evaluación de la calidad de vida requiere la utilización de una herramienta de medida adaptada a pacientes con UVC. La calidad de vida está influida por las consecuencias físicas, psicológicas y sociales que causa en el paciente, y es percibida y valorada subjetivamente por el propio paciente. En este sentido, se ha utilizado una encuesta de valoración cualitativa y cuantitativa adaptada a pacientes con UVC que estime la puntuación correspondiente, avalada en estudios previos.

❖ La valoración de la capacidad funcional precisa de un instrumento de medida para analizar la autonomía del paciente para la realización de las actividades básicas de la vida diaria. Los pacientes, además de la UVC, pueden presentar otras patologías médicas que condicionen su dependencia para las actividades cotidianas. Para paliar esta limitación hemos usado el índice de Barthel como elemento de medida cualitativo y cuantitativo, previamente reconocido y aceptado en estudios de investigación y utilizado habitualmente en nuestro hospital, y así examinar si aparecen cambios en la capacidad funcional del paciente.

❖ La necesidad de llevar a cabo una extracción del contenido del envase de sevoflurano mediante una jeringa y su utilización tópica mediante irrigación directa de la úlcera puede acarrear vaporización del líquido en la sala de curación. Para evitarlo, se realizaron las condiciones de ventilación durante la realización de la extracción y la técnica de curación previamente explicadas.

❖ La cantidad aplicada de sevoflurano tópico de  $1 \text{ mL} / \text{cm}^2$  en la herida para la realización de la curación fue estimada según la experiencia previa del servicio, dado que no existen estudios que analicen la dosis recomendada.

❖ Aunque la depresión cardiovascular es el efecto adverso más temido derivado de la administración de sevoflurano inhalado, resulta imposible la monitorización continua domiciliaria de la FC y SatO<sub>2</sub>. Dado el período de latencia corto para el efecto analgésico proporcionado por el sevoflurano, evaluamos la

monitorización de las constantes previas y posteriores a la curación de la herida con sevoflurano. No se creyó necesaria la vigilancia domiciliaria por la ausencia de efectos sistémicos relacionados.

#### **4.18.- OTRAS CONSIDERACIONES**

##### **4.18.1.- DECLARACIÓN DE HELSINKI**

El presente estudio se ha realizado siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos promulgados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008).

##### **4.18.2.- COMISIONES DE INVESTIGACIÓN QUE HAN AUTORIZADO EL ESTUDIO**

El presente estudio fue autorizado por el Comité de Farmacia y Terapéutica, por el Servicio de Medicina del Trabajo y por el CEIC del Hospital Universitario Severo Ochoa (ANEXO V).

##### **4.18.3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se adjunta en el Anexo IV.

Previamente a la utilización de sevoflurano tópico todos los pacientes fueron informados de los beneficios y riesgos derivados. El consentimiento informado fue firmado por cada paciente antes de su uso. Se ha mantenido la confidencialidad de los datos en todo momento. Los pacientes tenían plena conciencia de que podían negarse a su utilización en cualquier momento y por cualquier motivo y de que este hecho no afectaría en ninguna circunstancia su relación con el médico y no le privaría de la posibilidad de recibir terapias alternativas.

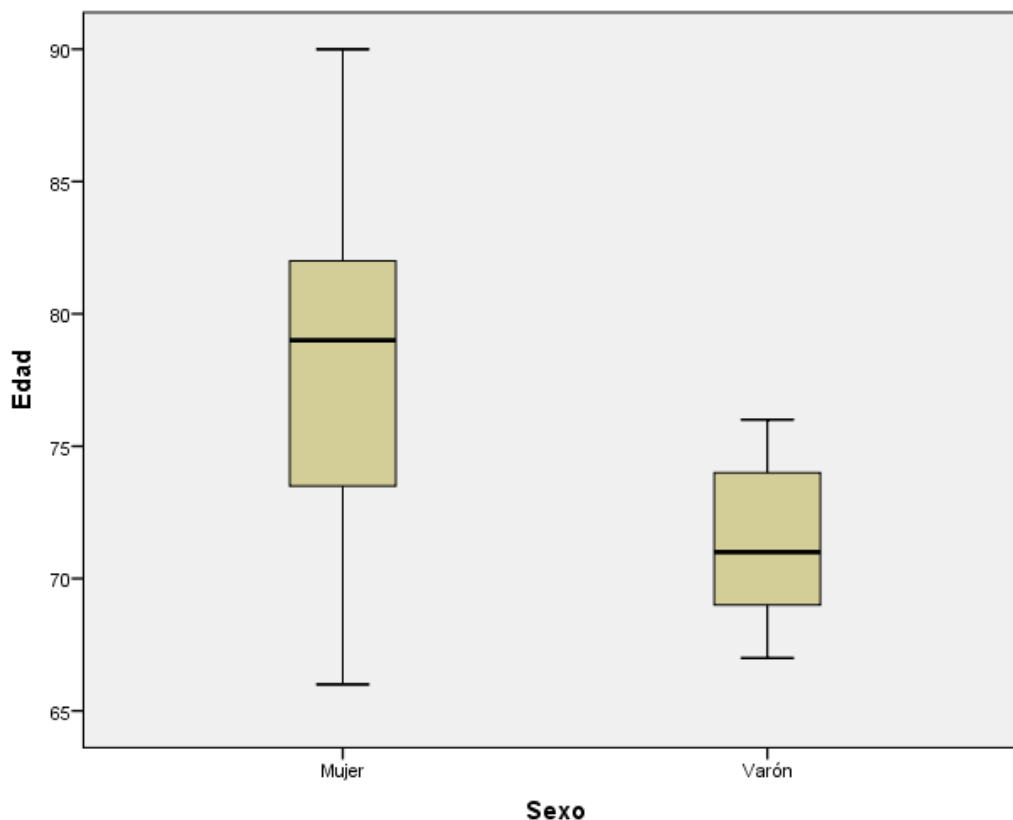
## 5.- RESULTADOS

### 5.1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

#### 5.1.1.- DATOS DEMOGRÁFICOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes, de los cuales 20 (66,7%) lo constituyeron mujeres y 10 (33,3%) varones. La edad de los individuos varió entre 66 y 90 años con una edad media de 76 años y una desviación típica de 6 años (Figura 10).

En la comparación por sexos, las mujeres tuvieron una mayor edad media (78,3 años) y desviación típica (6 años) frente a la edad media de los hombres (71,3 años) y su desviación típica (3,2 años).



*Figura 10: datos demográficos correspondientes a edad y sexo.*

### 5.1.2.- ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, de los 30 pacientes que compusieron el trabajo, 13 (43,3%) presentaron dislipemia, 25 (83,3%) hipertensión arterial, 7 (23,3%) obesidad y ninguno mostró diagnóstico clínico de síndrome metabólico.

Para una adecuada homogeneización de los datos, la úlcera tratada con sevoflurano fue de etiología exclusivamente venosa. No se incluyeron los pacientes con úlcera de causa mixta, arterial o neuropática. A su vez, excluimos los sujetos con diabetes mellitus debido a que pueden presentar con frecuencia una herida con isquemia arterial y un valor falso de ITB con correlación clínica errónea.

### 5.1.3.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA ÚLCERA

Atendiendo a la localización de la UVC, 16 pacientes (53,3%) exhibieron la úlcera en la pierna derecha y 14 (46,7%) en la pierna izquierda. La ubicación exacta de la herida en la pierna fue variada (Tabla 12):

Ubicación de la úlcera	Maléolo lateral	Maléolo medial	Pretibial	Tercio inferior lateral interno	Tercio inferior lateral externo	Tercio inferior medial	Tercio inferior posterior	Total
Pacientes	7	8	6	4	2	2	1	30
Porcentaje	23,3	26,7	20	13,3	6,7	6,7	3,3	100

*Tabla 12: Descripción de la localización de la úlcera en la pierna.*

Las UVC de los pacientes analizados mostraron un tiempo de evolución variable entre 4 y 24 meses, con un período medio de 10 meses y una desviación típica de 5,3 meses.

## **5.2.- EFECTO ANALGÉSICO**

### **5.2.1.- ESCALA VISUAL ANALÓGICA**

#### **A. EN REPOSO**

Todos los individuos del estudio sufrían dolor asociado a la UVC sin malestar moderado-intenso atribuible a otra etiología y con un estado cognitivo adecuado.

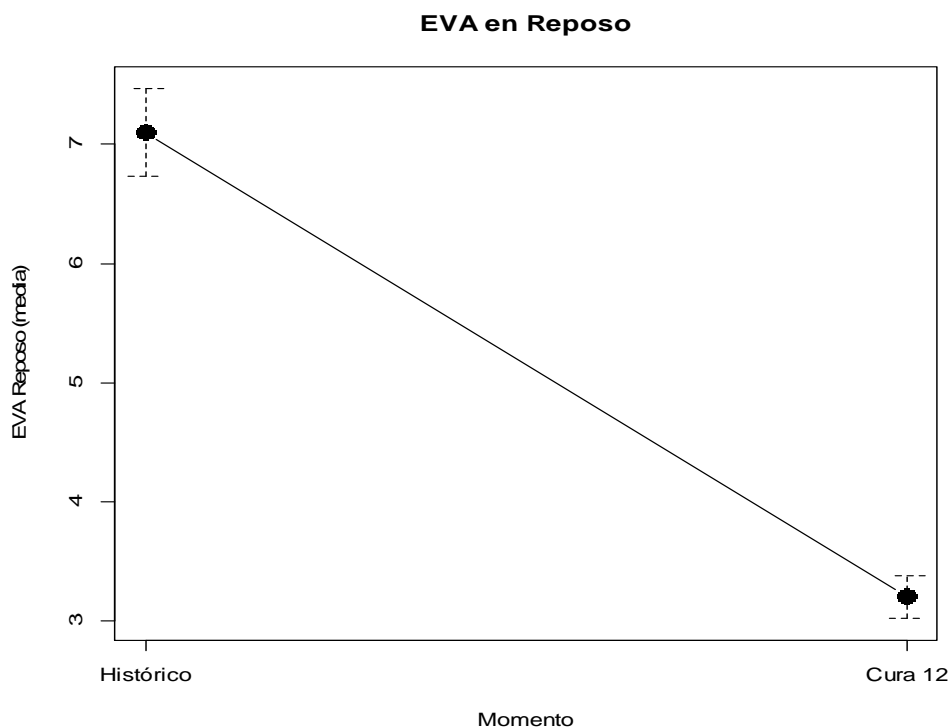
La puntuación de la EVA en reposo en todos los pacientes fue igual o superior a 4 puntos antes del uso de sevoflurano tópico, con una media de  $7,1 \pm 2$  puntos (Tabla 13).

<b>EVA en reposo</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	4	10	7,1	2
<b>Cura 12</b>	2	5	3,2	1

*Tabla 13: Valoración del dolor en reposo.*

Sin embargo, tras el inicio de la aplicación de sevoflurano en las curas se observó un descenso del dolor en reposo de la UVC estadísticamente significativo al 95% de confianza.

Al finalizar el estudio tras las 12 curas con este producto se contempló un alivio del dolor con el valor más bajo de la EVA alcanzado de 2 puntos, con una media de  $3,2 \pm 1$  puntos (Figura 11).



*Figura 11: Calificación del dolor en reposo según el momento de las curas.*

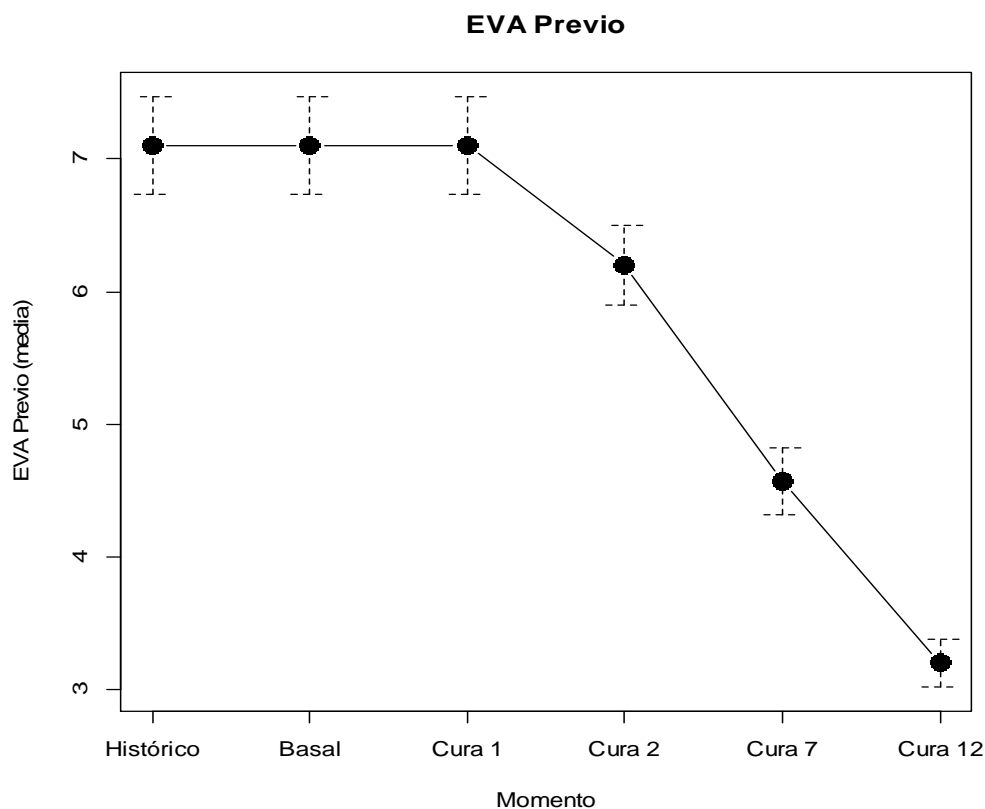
## B. PREVIO A LA CURA

En el momento previo al procedimiento de la limpieza, los 30 pacientes tuvieron una puntuación de la EVA igual o superior a 4 puntos antes de iniciar el estudio. Los sujetos relataron el mismo valor de EVA en la cura histórica, la cura basal en nuestra consulta sin sevoflurano y previo a la primera cura con sevoflurano, con una media de  $7,1 \pm 2$  puntos (Tabla 14).

EVA previo a la cura	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Histórico	4	10	7,1	2
Basal	4	10	7,1	2
Cura 1	4	10	7,1	2
Cura 2	4	10	6,2	1,6
Cura 7	2	8	4,6	1,4
Cura 12	2	5	3,2	1

*Tabla 14: Nota del dolor de la úlcera previo a la cura.*

Tras la primera cura con sevoflurano, se objetivó un descenso del dolor previo a la técnica en las curas sucesivas con este medicamento. Además este descenso es estadísticamente significativo como se aprecia en el gráfico de las medias al no cortarse las barras de error (Figura 12):



*Figura 12: Valoración del dolor previo a la cura.*

### **C. DURANTE LA CURA**

El dolor asociado a la UVC durante la cura fue de igual valor en la cura histórica y en la cura basal realizada en nuestra consulta sin sevoflurano, con una media de  $8,8 \pm 1,3$  puntos. Sin embargo, se encontró que a partir de la cura 1 el dolor descendió de manera significativa, observándose en varios pacientes una ausencia de dicho dolor (Tabla 15).



EVA durante la cura	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Histórico	6	10	8,8	1,3
Basal	6	10	8,8	1,3
Cura 1	0	6	3,3	1,7
Cura 2	0	5	2,6	1,3
Cura 7	0	4	1,4	1,1
Cura 12	0	3	0,8	1

Tabla 15: Valoración del dolor durante la cura.

La puntuación EVA desde la primera cura con sevoflurano fue menor en todos los pacientes comparado con las curas sin este producto. El dolor fue reduciéndose progresivamente con las curas sucesivas hasta obtener el valor mínimo en la cura 12, con una EVA media de  $0,8 \pm 1$  punto (Figura 13).

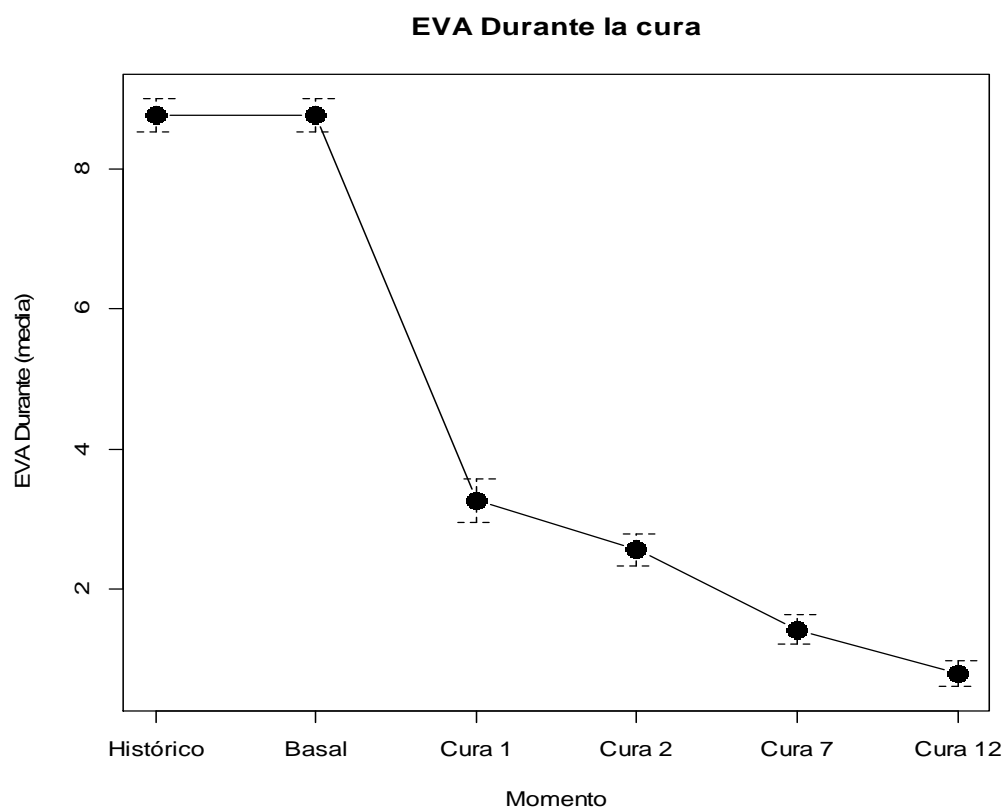


Figura 13: Puntuación del dolor durante la cura.

### **5.2.2.- TIEMPO DE LATENCIA Y DURACIÓN**

En la valoración del efecto analgésico del sevoflurano se encontró un tiempo de latencia variable entre 2 y 7 minutos, con un tiempo medio de 3,9 minutos y una desviación típica de 1,5 minutos.

El período de duración analgésico medio fue de 12 horas con una desviación típica de 2,9 horas, y el rango de variación osciló entre 8 y 18 horas.

Es destacable que la duración del efecto analgésico fue siempre la misma para cada paciente a lo largo de todas las curas. No fue necesario un aumento de la dosis en las curas sucesivas para alcanzar el efecto analgésico obtenido previamente, por lo que no aconteció un fenómeno de tolerancia.

### **5.2.3.- DESCANSO NOCTURNO**

Al inicio del estudio, se evidenció una dificultad de conciliar el sueño y alteración del descanso nocturno en 10 pacientes debido al dolor asociado a la UVC. Tras la utilización de sevoflurano, hubo 7 pacientes que mejoraron el ciclo sueño-vigilia con las curas sucesivas de este producto.

## **5.3.- TOMA DE ANALGÉSICOS SISTÉMICOS**

### **5.3.1.- PARACETAMOL**

En cuanto a los pacientes del estudio que tomaron paracetamol por vía oral para el tratamiento dolor asociado a la UVC, 27 (90%) consumieron paracetamol diariamente y 24 (80%) lo necesitaron previamente a la cura.

No se demostró una modificación de la cantidad diaria de paracetamol entre la cura histórica, basal y la primera cura con sevoflurano, con una media de  $2,2 \pm 1$  gramo. No obstante, la dosis de paracetamol consumida por los pacientes empezó a disminuir de manera significativa a partir de la cura 2 (Tabla 16).

Paracetamol diario	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Histórico	0,975	4	2,2	1
Basal	0,975	4	2,2	1
Cura 1	0,975	4	2,2	1
Cura 2	0	3	1,4	0,8
Cura 7	0	2	0,8	0,7
Cura 12	0	1,325	0,5	0,5

Tabla 16: Dosis diaria de paracetamol oral en gramos para el dolor de la úlcera.

Se consiguió incluso el abandono del paracetamol en 13 pacientes a lo largo de las curas (3 en la cura 2, 5 en la cura 7, 5 en la cura 12). De esta manera, contemplamos que al final del estudio en la cura 12 se obtuvo un descenso final de hasta 14 pacientes (52%) que tomaron paracetamol diario, con una media de  $0,5 \pm 0,5$  gramos. El descenso en la dosis media es estadísticamente significativo (Figura 14).

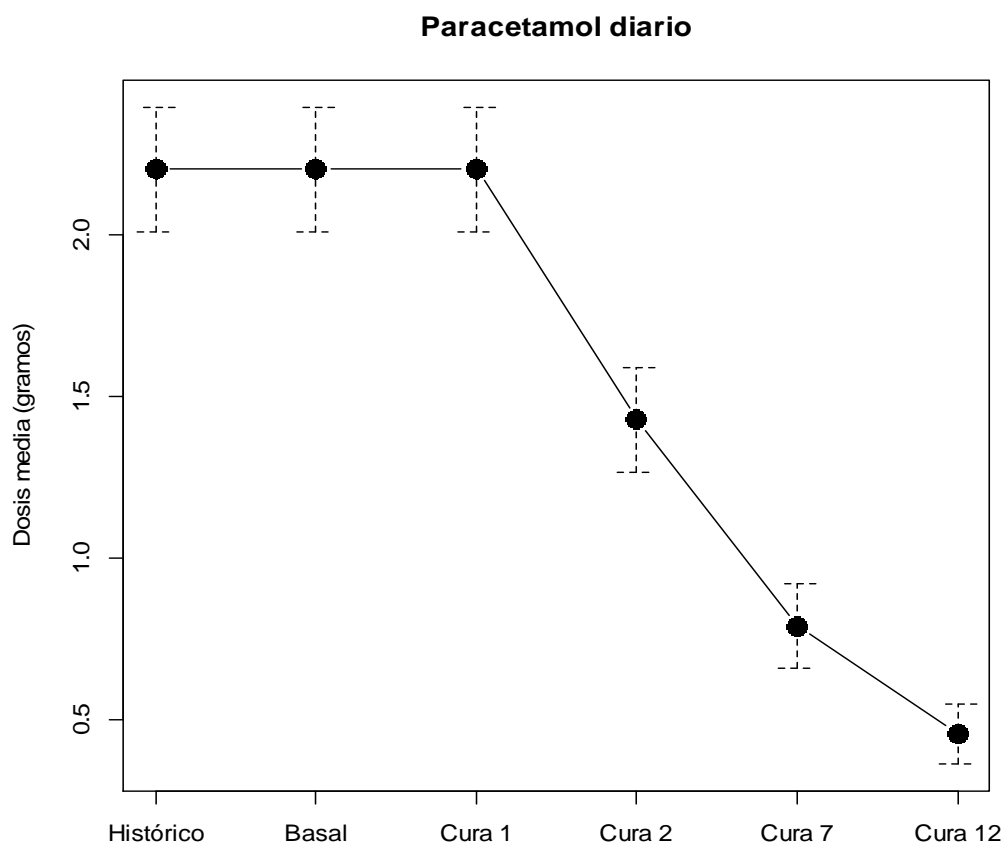


Figura 14: Dosis diaria de paracetamol oral en gramos para el dolor de la úlcera.

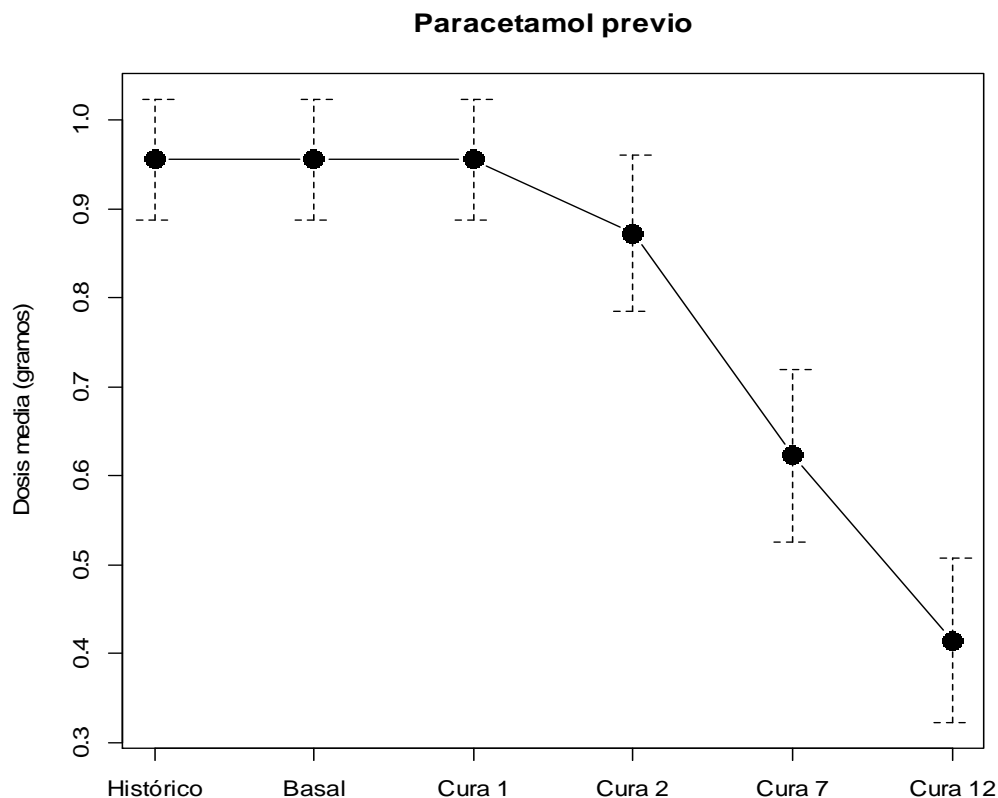
Correspondiente a la toma de paracetamol previo a la cura para el manejo del dolor de la UVC tuvimos un comportamiento similar, con igualdad de dosis entre la cura histórica, basal y primera cura con sevoflurano, con una media de  $1 \pm 0,3$  gramos (Tabla 17).

<b>Paracetamol previo a la cura</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	0,325	2	1	0,3
<b>Basal</b>	0,325	2	1	0,3
<b>Cura 1</b>	0,325	2	1	0,3
<b>Cura 2</b>	0	2	0,9	0,4
<b>Cura 7</b>	0	1,325	0,6	0,5
<b>Cura 12</b>	0	1	0,4	0,5

*Tabla 17: dosis de paracetamol oral en gramos previo a la cura.*

La cantidad de fármaco consumida previo a la técnica descendió a partir de la segunda cura con sevoflurano. Se observó una bajada gradual de la dosis con las curas sucesivas alcanzando la dosis mínima en la cura 12 con una media de  $0,4 \pm 0,5$  gramos, aunque el descenso es significativo únicamente entre las curas 2 y 7.

El número de pacientes que dejan de tomar paracetamol previo a la cura es de 11 pacientes (2 en la cura 2, 5 en la cura 7 y otros 4 en la cura 12). Al final del estudio antes de la cura 12 se llegó a un total de 13 pacientes (54%) que tomaron alguna dosis de paracetamol (Figura 15).



*Figura 15: dosis de paracetamol oral en gramos previo a la cura.*

### **5.3.2.- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

De los 30 pacientes del estudio, solo 3 (10%) tomaron AINES diariamente para el dolor asociado a la UVC y solo 1 (3,3%) previamente al procedimiento de la cura.

En la cura 7 se advirtió el cese del consumo diario de AINES en 1 paciente, y posteriormente en la cura 12 los otros 2 pacientes abandonaron también la toma de AINES. El único paciente con AINES previo a la técnica lo dejó antes de la cura 7.

### 5.3.3.- METAMIZOL

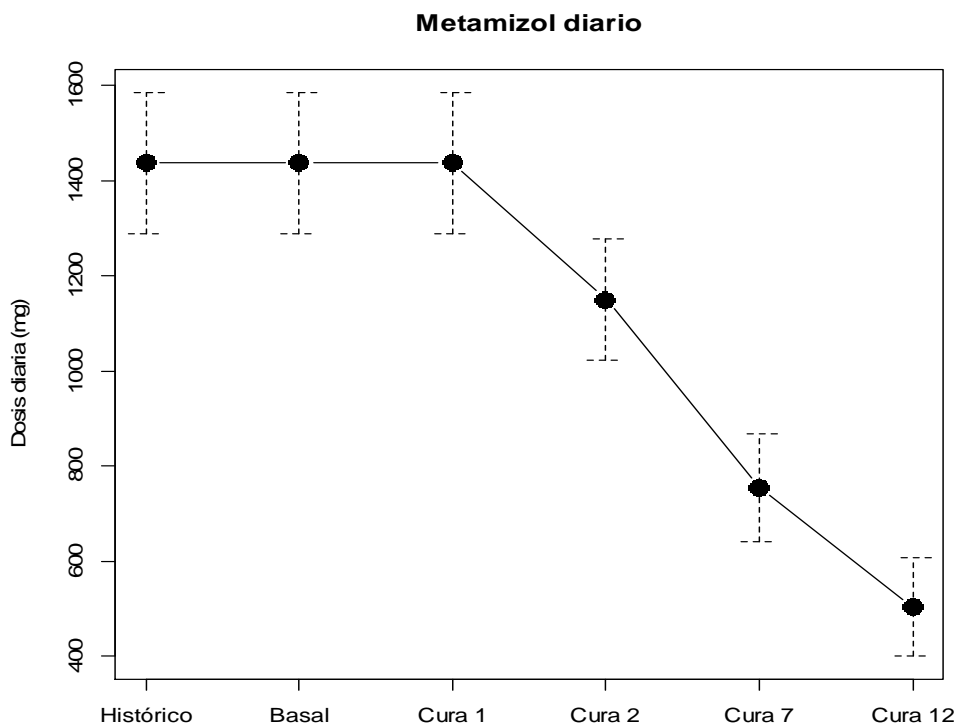
Atendiendo a los pacientes con metamizol para el tratamiento del dolor de la UVC, se observó que 16 sujetos (53,3%) lo tomaban diariamente y 11 (36,7%) de manera previa a la cura.

La dosis diaria de metamizol fue similar para la cura histórica, basal y la primera cura con sevoflurano, con una media de  $1437,5 \pm 594$  mg. A partir de la segunda cura se produjo una disminución de la cantidad diaria, siendo estadísticamente significativa en la cura 7 (Tabla 18).

<b>Metamizol diario</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	575	2300	1437,5	594
<b>Basal</b>	575	2300	1437,5	594
<b>Cura 1</b>	575	2300	1437,5	594
<b>Cura 2</b>	575	1725	1150	514
<b>Cura 7</b>	0	1150	755	456
<b>Cura 12</b>	0	1150	503	413

*Tabla 18: Dosis diaria metamizol oral en mg para el dolor de la úlcera.*

En la cura 12 al final del estudio se observó la dosis más baja consumida de metamizol con una media de  $503 \pm 413$  mg. En la cura 7 hay tres pacientes que cesaron la toma diaria de metamizol y otros dos más en la cura 12, lo que deja un total de 11 pacientes (36,7%) que siguieron tomando metamizol diariamente (Figura 16).

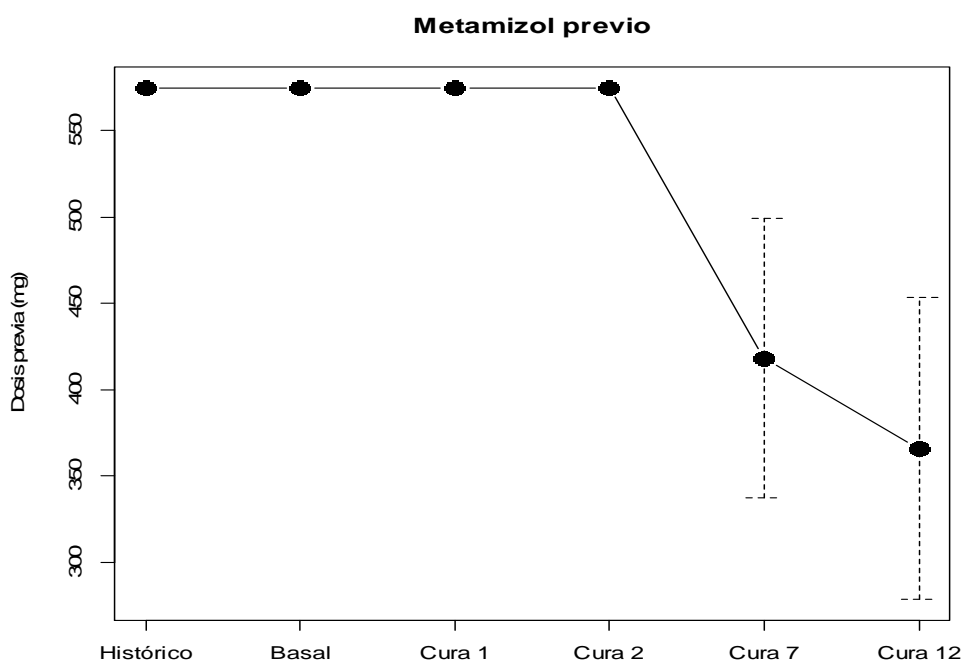


*Figura 16: Dosis diaria metamizol oral en mg para el dolor de la úlcera.*

Se contempló una igualdad de dosis de metamizol previo al procedimiento en la cura histórica, basal, primera y segunda cura con sevoflurano. A partir de la cura 7 se produjo un descenso en el número de pacientes que tomaron metamizol antes de la cura (3 abandonaron el metamizol en la cura 7 y otro más en la cura 12), lo que dejó al final del estudio a 7 pacientes (23,3%) tomando metamizol previamente a la cura (Tabla 19, Figura 17).

Metamizol previo a la cura	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
<b>Histórico</b>	575	575	575	0
<b>Basal</b>	575	575	575	0
<b>Cura 1</b>	575	575	575	0
<b>Cura 2</b>	575	575	575	0
<b>Cura 7</b>	0	575	418	269
<b>Cura 12</b>	0	575	366	290

*Tabla 19: dosis de metamizol oral en mg previo a la cura.*



*Figura 17: dosis de metamizol oral en mg previo a la cura*

#### 5.3.4.- TRAMADOL

En cuanto a la toma de tramadol oral para la UVC, 5 pacientes (16,7%) consumieron tramadol diariamente y los mismos pacientes también de manera previa a la cura.

Los 5 pacientes ingirieron la misma cantidad de tramadol diario en la cura histórico, basal y en la primera cura con sevoflurano, con una media de  $157,5 \pm 81,3$  mg. A continuación, la cantidad diaria experimentó un descenso a partir de la cura 2. Sin embargo, la dosis fue similar en las curas 7 y 12, con la dosis mínima alcanzada media de  $67,5 \pm 48,9$  mg (Tabla 20).

Ningún paciente abandonó el tramadol durante el estudio. Los descensos de la dosis diaria de tramadol no son estadísticamente significativos (Figura 18).



Tramadol diario	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Histórico	112,5	300	157,5	81,3
Basal	112,5	300	157,5	81,3
Cura 1	112,5	300	157,5	81,3
Cura 2	75	300	127,5	97,8
Cura 7	37,5	150	67,5	48,9
Cura 12	37,5	150	67,5	48,9

Tabla 20: Dosis diaria de tramadol oral en mg para el dolor de la úlcera.

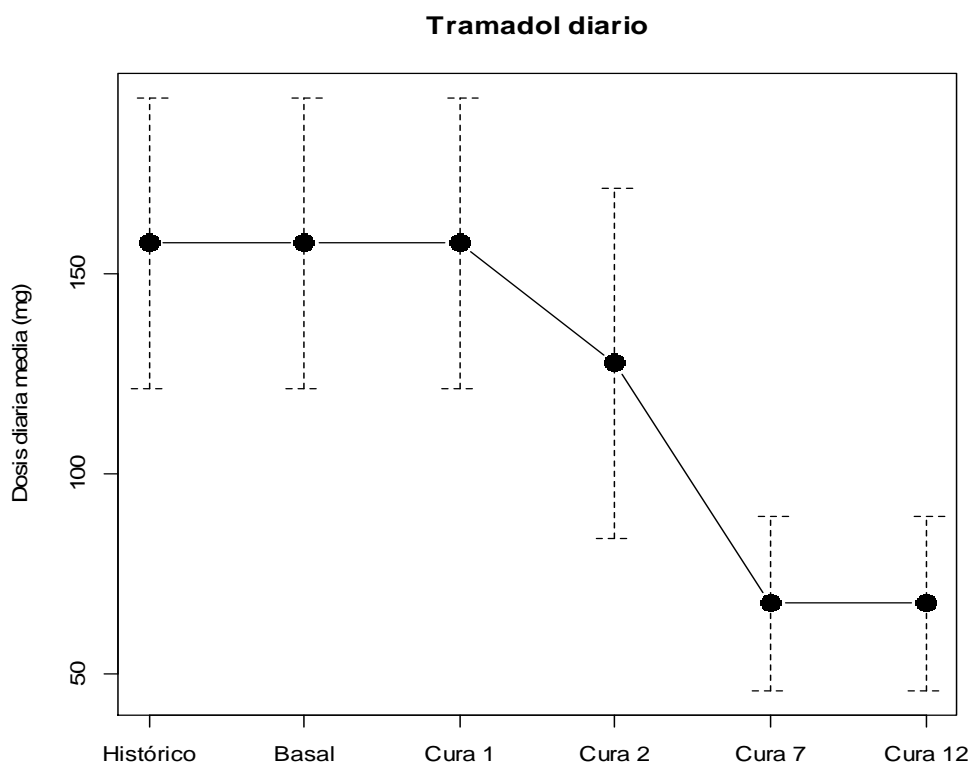


Figura 18: Dosis diaria de tramadol oral en mg para el dolor de la úlcera.

No se obtuvieron cambios en el consumo de tramadol previo a la cura durante el estudio. Todos los pacientes tomaron la misma dosis de tramadol previo al procedimiento en la cura histórica, basal y en todas las curas con sevoflurano (Tabla 21).

<b>Tramadol previo a la cura</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	37,5	150	60	50
<b>Basal</b>	37,5	150	60	50
<b>Cura 1</b>	37,5	150	60	50
<b>Cura 2</b>	37,5	150	60	50
<b>Cura 7</b>	37,5	150	60	50
<b>Cura 12</b>	37,5	150	60	50

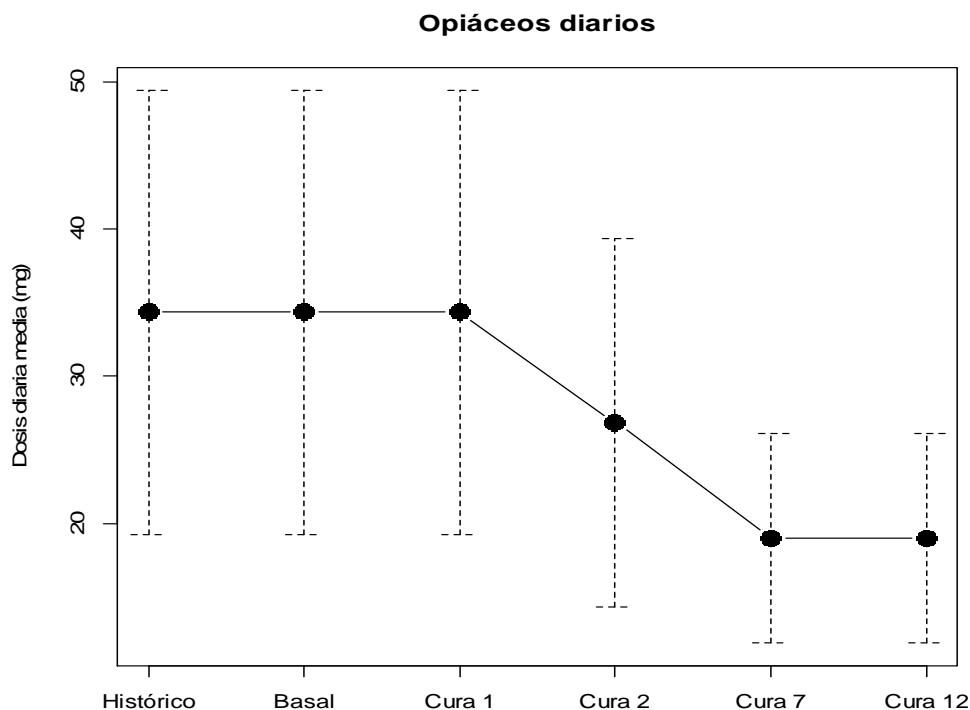
*Tabla 21: dosis de tramadol oral en mg previo a la cura.*

### 5.3.5.- OPIÁCEOS MAYORES

Se anotó la toma de opiáceos mayores por vía sistémica en 4 pacientes de manera diaria (13,3%) y solo 3 (10%) previamente a la cura. La dosis diaria de opiáceos fue la misma para la cura histórico, basal y primera cura con sevoflurano, con una media de  $34,4 \pm 30$  mg. La cantidad consumida comenzó a disminuir en la cura 2 y se estabilizó entre las cura 7 y 12, alcanzando la dosis mínima media de  $19 \pm 14$  mg. Solo hubo 1 paciente que cesó la toma diaria de opiáceos antes de la cura 7. El descenso no es estadísticamente significativo (Tabla 22, Figura 19).

<b>Opiáceos mayores diario</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	1,4	60	34,4	30
<b>Basal</b>	1,4	60	34,4	30
<b>Cura 1</b>	1,4	60	34,4	30
<b>Cura 2</b>	1,4	60	26,9	25
<b>Cura 7</b>	0	30	19	14
<b>Cura 12</b>	0	30	19	14

*Tabla 22: Dosis diaria de opiáceos mayores sistémicos en mg para el dolor de la úlcera.*



*Figura 19: Dosis diaria de opiáceos mayores sistémicos en mg para el dolor de la úlcera.*

De nuevo, las dosis de opiáceos mayores por vía sistémica de manera previa a la técnica fueron las mismas para la cura histórica, basal y primera cura con sevoflurano. La dosis previa a la cura disminuyó ligeramente a partir de la cura 2 y se observó un abandono de los opiáceos en uno de los pacientes que solo tomaba 0,2 mg. El resto de valores no presentó una variación estadísticamente significativa (Tabla 23).

Opiáceos mayores previo a la cura	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
<b>Histórico</b>	0,2	30	20,1	17,2
<b>Basal</b>	0,2	30	20,1	17,2
<b>Cura 1</b>	0,2	30	20,1	17,2
<b>Cura 2</b>	0	30	20	17,3
<b>Cura 7</b>	0	30	20	17,3
<b>Cura 12</b>	0	30	20	17,3

*Tabla 23: dosis de opiáceos mayores sistémicos en mg previo a la cura.*

### 5.3.6. HORAS PREVIAS Y POSTERIORES A LA CURA

Previamente al procedimiento de la cura, no se produjo una variación en el número de horas previas para la toma de analgésico sistémico entre la cura histórica, basal y primera cura con sevoflurano, con una media de  $1,8 \pm 0,9$  horas. A partir de cura 2 se inició un aumento ligero de la media de las horas previas para el consumo de analgésico, y continuó incrementándose en las siguientes curas 7 y 12, alcanzando al final del estudio una media de  $6,2 \pm 4,5$  horas. El aumento del intervalo de las horas previas necesarias para la toma de analgésico en las curas 7 y 12 es estadísticamente significativo (Tabla 24, Figura 20).

<b>Horas previas</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	1	4	1,8	0,9
<b>Basal</b>	1	4	1,8	0,9
<b>Cura 1</b>	1	4	1,8	0,9
<b>Cura 2</b>	1	4	1,9	0,9
<b>Cura 7</b>	1	12	3,4	3,1
<b>Cura 12</b>	1	12	6,2	4,5

Tabla 24: número de horas previas a la cura para la toma de analgésico sistémico.

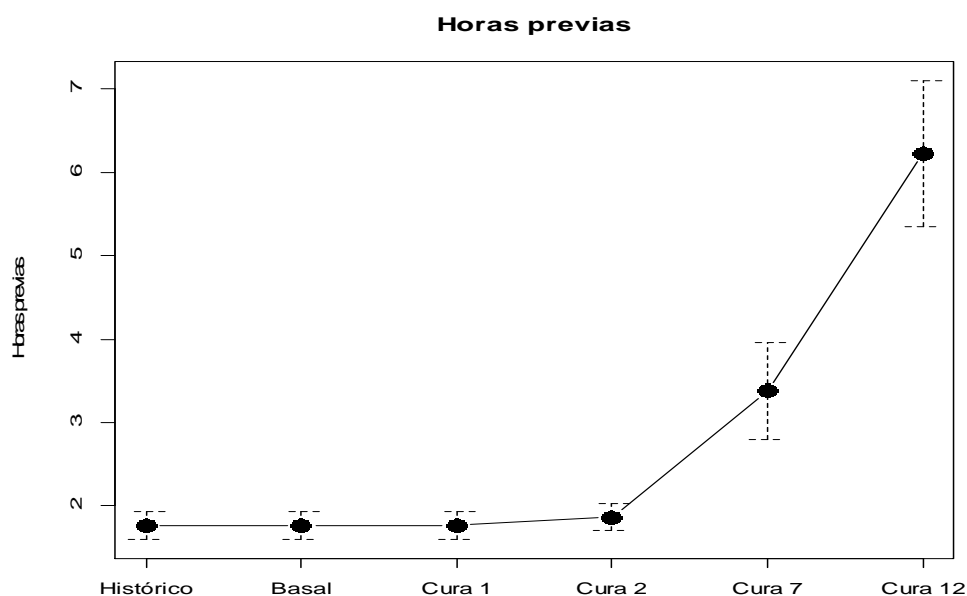


Figura 20: número de horas previas a la cura para la toma de analgésico sistémico.

Los pacientes requirieron el mismo número de horas posteriores a la técnica para el consumo de analgésico en las curas histórico, basal y primera con sevoflurano, con una media de  $5,3 \pm 4,2$  horas. Sin embargo, se produjo un aumento del período de horas necesario para la toma de analgésico posterior al procedimiento a partir de la cura 2, que siguió incrementándose en las cura 7 y 12, obteniendo el período más amplio necesario en la cura 12 con una media de  $15,4 \pm 3,7$  horas. El aumento del número de horas posterior a la cura para el consumo de la medicación sistémica entre las curas 1 y 2 y entre las curas 2 y 7 con sevoflurano es estadísticamente significativo, pero no ocurre lo mismo entre las curas 7 y 12 (Tabla 25, Figura 21).

Horas posteriores	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
<b>Histórico</b>	1	22	5,3	4,2
<b>Basal</b>	1	22	5,3	4,2
<b>Cura 1</b>	1	22	5,3	4,2
<b>Cura 2</b>	2	22	12,3	3,8
<b>Cura 7</b>	8	22	14,8	3,9
<b>Cura 12</b>	10	22	15,4	3,7

Tabla 25: número de horas posteriores a la cura para la toma de analgésico sistémico.

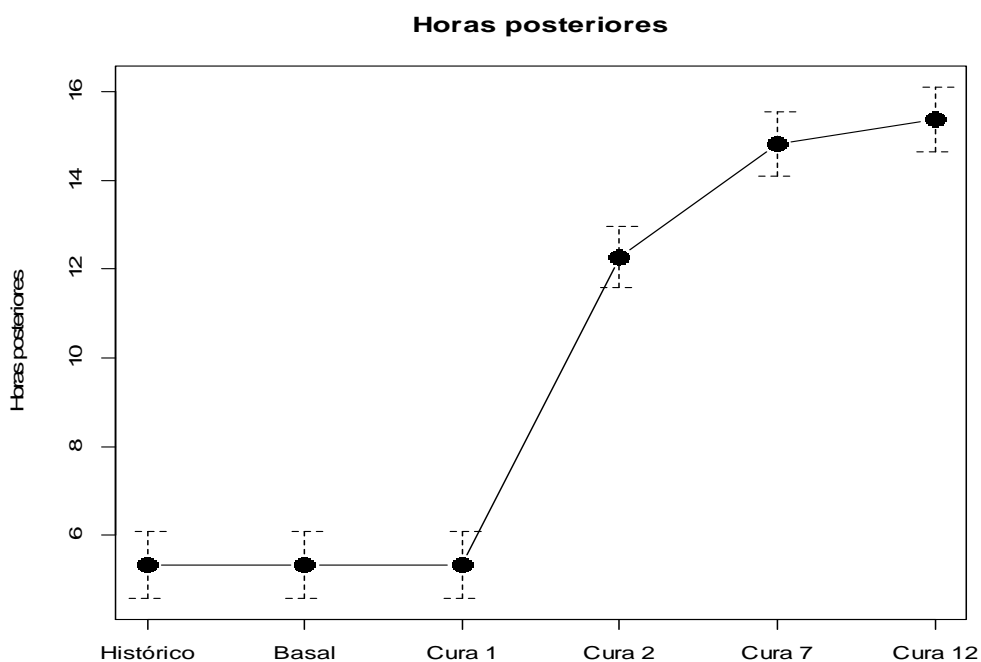


Figura 21: número de horas posteriores a la cura para la toma de analgésico sistémico.

## **5.4.- GRADO DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE**

### **5.4.1.- DOLOR DURANTE LAS CURAS**

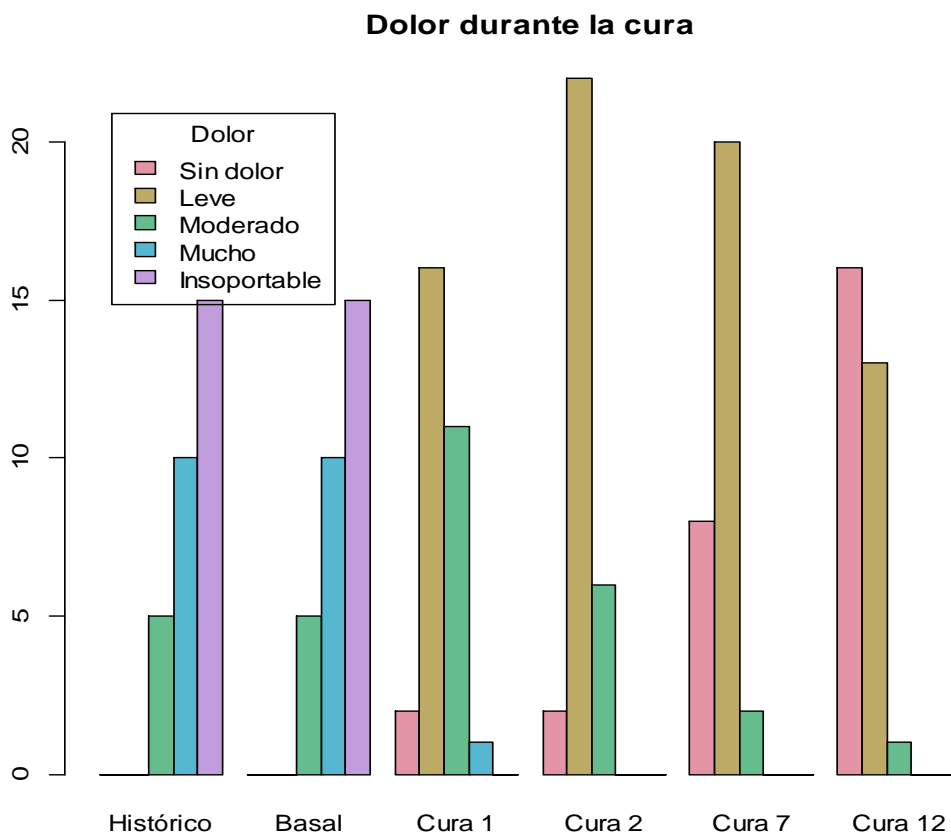
En todos los pacientes del estudio se observó el mismo grado de dolor experimentado durante el procedimiento tanto en la cura histórica como en la cura basal, que varió entre moderado e insoportable. A partir de la cura 1 con sevoflurano se produjo una reducción del dolor subjetivo por parte del paciente estadísticamente significativo, y ningún paciente calificó el dolor como insoportable.

Desde la cura 2 el dolor intenso desapareció, y el dolor subjetivo osciló en todos los pacientes entre moderado y ausente. El número de pacientes con dolor moderado descendió desde la cura 2 con sevoflurano, siendo significativo a partir de la cura 7. La disminución del volumen de pacientes con dolor leve se objetivó desde la cura 7, pero no es significativo.

Finalmente, los sujetos sin dolor aumentaron a partir de la cura 7 con sevoflurano y este resultado es estadísticamente significativo (Tabla 26, Figura 22).

<b>Dolor</b>	<b>Sin dolor</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Mucho</b>	<b>Insoportable</b>
<b>Histórico</b>	0	0	5 (16,7%)	10 (33,3%)	15 (50%)
<b>Basal</b>	0	0	5 (16,7%)	10 (33,3%)	15 (50%)
<b>Cura 1</b>	2 (6,7%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)	1 (3,3%)	0
<b>Cura 2</b>	2 (6,7%)	22 (73,3%)	6 (20%)	0	0
<b>Cura 7</b>	8 (26,7%)	20 (66,7%)	2 (6,7%)	0	0
<b>Cura 12</b>	16 (53,3%)	13 (43,3%)	1 (3,3%)	0	0

*Tabla 26: dolor subjetivo experimentado por los pacientes durante las curas.*



*Figura 22: dolor subjetivo experimentado por los pacientes durante las curas.*

#### **5.4.2.- GRADO DE SATISFACCIÓN CON LA CURA**

Atendiendo al grado de satisfacción subjetivo con la cura por parte del paciente fueron idénticos para las curas histórica y basal, con más de la mitad de los pacientes mostrando una mala satisfacción con la cura. Desde la primera cura con sevoflurano aumentó el grado de satisfacción, desapareció el grado de satisfacción calificado como deficiente. A partir de la segunda cura con sevoflurano todos los pacientes refirieron una cura con una buena o muy buena satisfacción, convirtiéndose en muy buena para todos los pacientes a partir de la cura 7 (Tabla 27, Figura 23).

Satisfacción	Mala	Regular	Buena	Muy buena
<b>Histórico</b>	16 (53,3%)	12 (40%)	2 (6,7%)	0
<b>Basal</b>	16 (53,3%)	12 (40%)	2 (6,7%)	0
<b>Cura 1</b>	0	1 (3,3%)	0	29 (96,7%)
<b>Cura 2</b>	0	0	1 (3,3%)	29 (96,7%)
<b>Cura 7</b>	0	0	0	30 (100%)
<b>Cura 12</b>	0	0	0	30 (100%)

Tabla 27: grado de satisfacción percibido con la cura por parte del paciente.

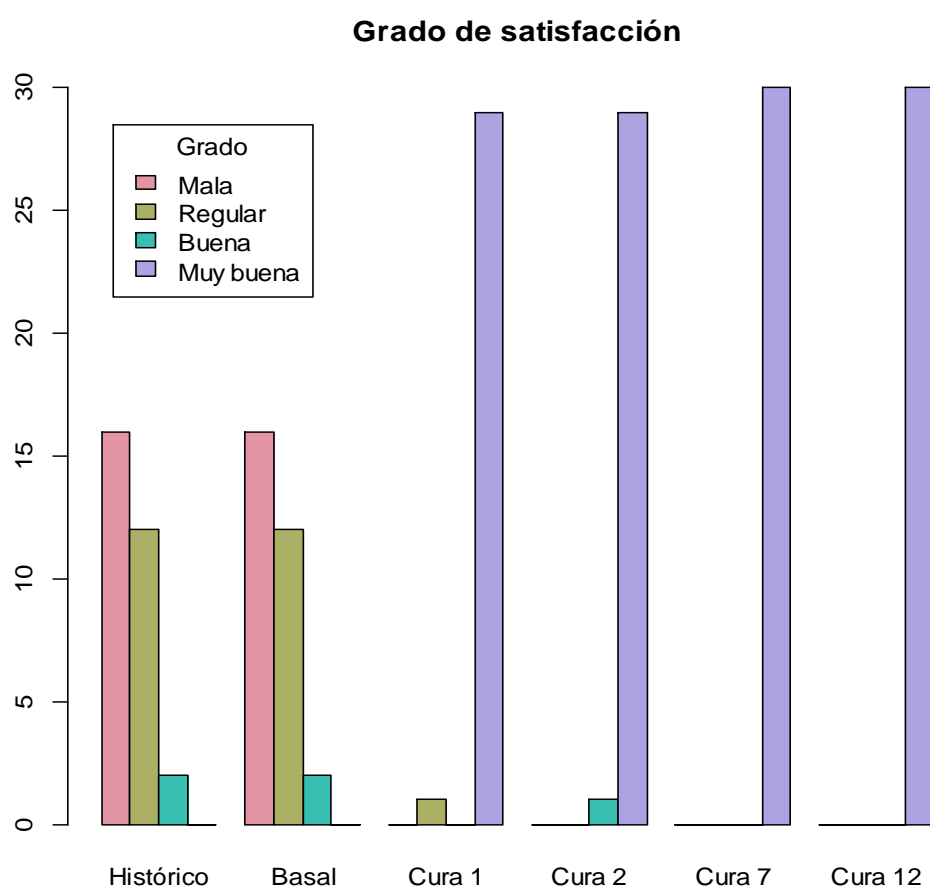


Figura 23: grado de satisfacción percibido con la cura por parte del paciente.



### 5.4.3.- GRADO DE RECOMENDACIÓN DE LA CURA

A lo largo del estudio de los 30 pacientes, se anotó que todos los pacientes en todas las curas con sevoflurano recomendaron este procedimiento sin ninguna duda para otros pacientes que padezcan una patología médica similar.

Además la totalidad de los sujetos relataron que la cura con sevoflurano fue mucho mejor que la realización del procedimiento sin este medicamento.

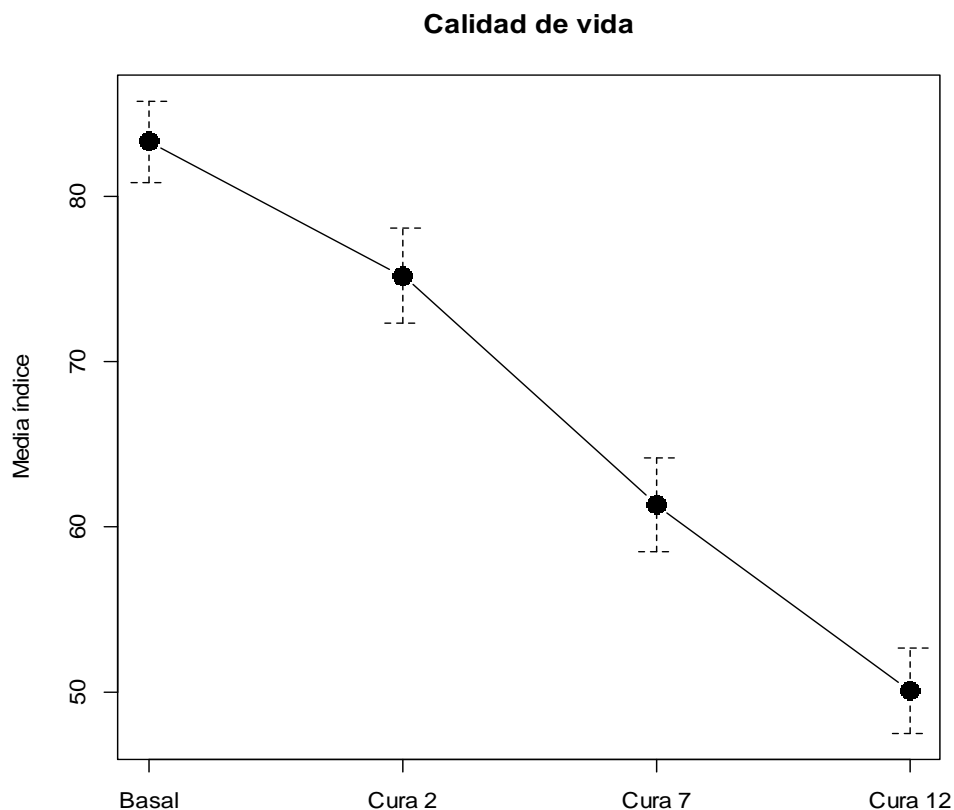
### 5.5.- CALIDAD DE VIDA

Previamente a la utilización de sevoflurano, los pacientes con UVC en la cura basal sin este producto presentaron una alteración importante de la calidad de vida asociada a la úlcera con una puntuación media de  $83 \pm 14$  puntos (Tabla 28).

<b>Calidad de vida</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Basal</b>	42	102	83	14
<b>Cura 2</b>	29	97	75	16
<b>Cura 7</b>	24	79	61	16
<b>Cura 12</b>	22	76	50	14

*Tabla 28: puntuación del índice de calidad de vida asociado a la úlcera.*

A partir de la segunda cura con sevoflurano, aconteció una disminución del índice de calidad de vida, que es estadísticamente significativo en todos los casos. La mejoría de la calidad de vida fue progresiva a lo largo de las curas con sevoflurano, alcanzado la mejor puntuación en la cura 12 con un valor medio de  $50 \pm 14$  puntos (Figura 24).



*Figura 24: puntuación del índice de calidad de vida asociado a la úlcera.*

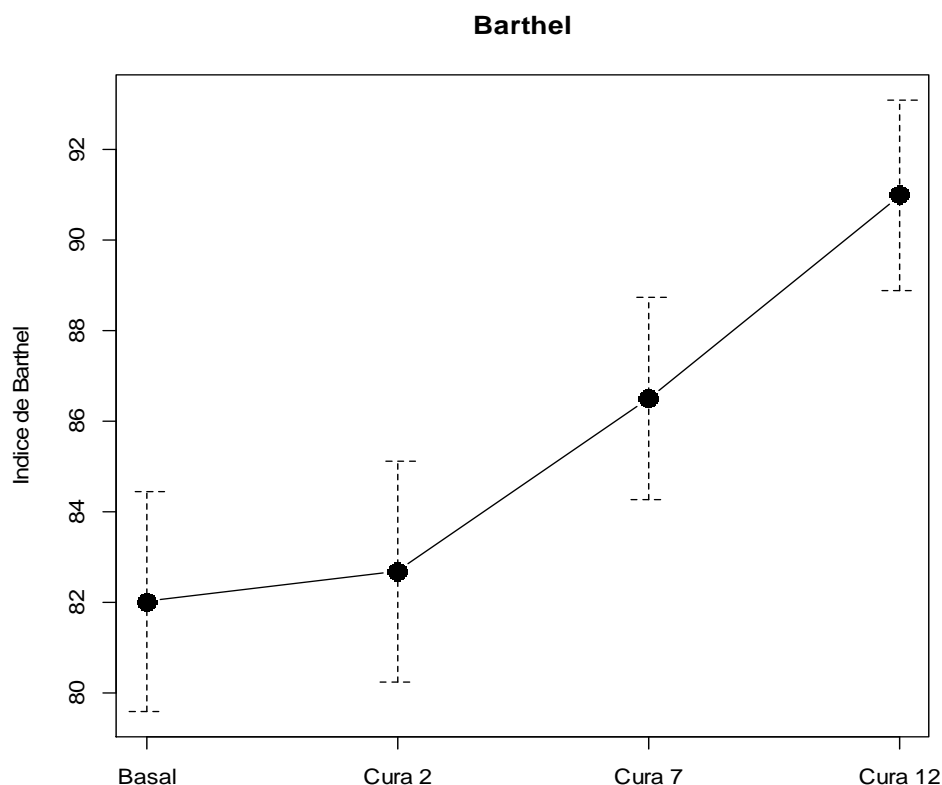
### 5.6.- CAPACIDAD FUNCIONAL

Con respecto al índice de Barthel para valorar el grado de autonomía-dependencia del paciente para las actividades básicas de la vida diaria, los sujetos tuvieron una puntuación media de  $82 \pm 13,3$  puntos en la cura basal sin sevoflurano (Tabla 29).

Barthel	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Basal	45	100	82	13,3
Cura 2	45	100	82,7	13,4
Cura 7	45	100	86,5	12,3
Cura 12	50	100	91	11,6

*Tabla 29: puntuación del índice de Barthel.*

Según avanzan las curas con este medicamento se observó un aumento del índice de Barthel medio de los pacientes, aunque ninguno de los aumentos es estadísticamente significativo, salvo al comparar la cura 12 con la basal. Por lo tanto, en la cura 12 se alcanzó un incremento significativo del índice de Barthel comparado con la cura basal, obteniendo una puntuación media de  $91 \pm 11,6$  puntos (Figura 25).



*Figura 25: puntuación del índice de Barthel.*

## **5.7.- EFECTO CICATRIZANTE**

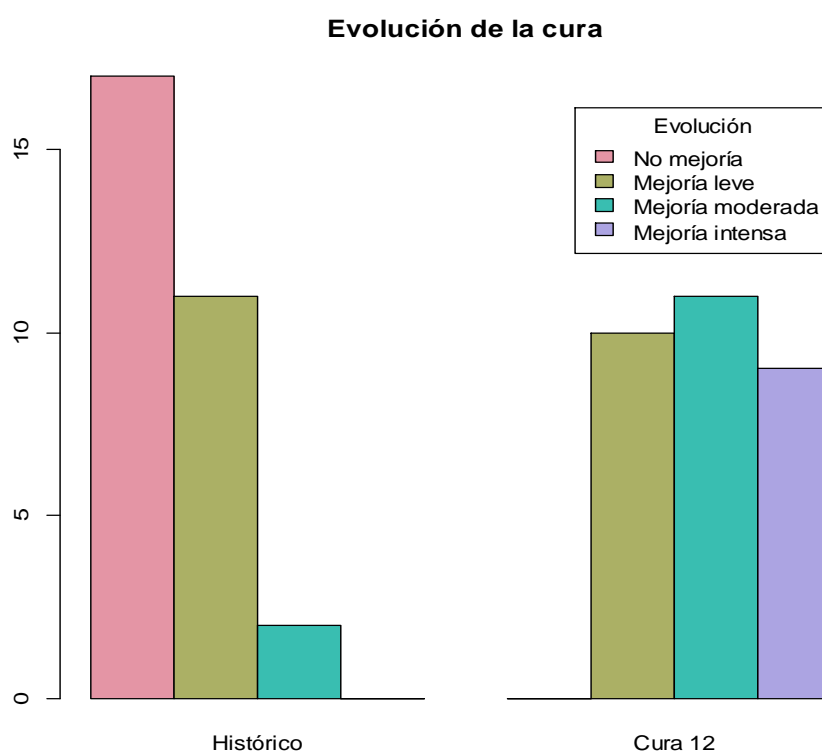
### **5.7.1.- EVOLUCIÓN DE LA ÚLCERA**

En más de la mitad de los pacientes en la cura histórica se contempló una sensación por parte de los pacientes de falta de mejoría de la úlcera correspondiente a la evolución de la cicatrización con las curas. Sin embargo, en la cura 12 con sevoflurano no hubo ningún paciente que experimentara una impresión subjetiva de no mejoría. Este resultado es estadísticamente significativo. También aumentó

sustancialmente en la cura 12 el número de pacientes con percepción de mejoría moderada de la evolución de la herida. Por último, se incrementó de manera significativa el volumen de sujetos con sensación de mejoría intensa de la epitelización con el uso de este medicamento (Tabla 30, Figura 26).

<b>Evolución de la úlcera</b>	<b>No mejoría</b>	<b>Mejoría leve</b>	<b>Mejoría moderada</b>	<b>Mejoría intensa</b>
<b>Histórico</b>	17 (56,7%)	11 (36,7%)	2 (6,7%)	0
<b>Cura 12</b>	0	10 (33,3%)	11 (36,7%)	9 (30%)

*Tabla 30: evolución de la úlcera por parte de los pacientes con las curas.*



*Figura 26: evolución de la úlcera por parte de los pacientes con las curas.*

### 5.7.2.- TAMAÑO DE LA ÚLCERA

Se consideró el tamaño de la superficie que ocupa la úlcera en  $\text{cm}^2$ . No hubo variaciones en ningún paciente en el tamaño de la úlcera entre la cura histórica, basal, cura 1 y cura 2, con un tamaño medio de  $8,4 \pm 9,7 \text{ cm}^2$  (Tabla 31).

Tamaño de la úlcera	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Histórico	1	40,5	8,4	9,7
Basal	1	40,5	8,4	9,7
Cura 1	1	40,5	8,4	9,7
Cura 2	1	40,5	8,4	9,7
Cura 7	0,35	32	5,9	7,3
Cura 12	0,04	24,5	4,2	5,4

Tabla 31: tamaño de la úlcera en  $\text{cm}^2$ .

Desde el inicio de la utilización del sevoflurano, no se produjo un empeoramiento de la cicatrización a lo largo de las curas sucesivas. Tampoco se observó un fenómeno de ralentización o estancamiento de la evolución atendiendo a la epitelización natural de la herida. A partir de la cura 7 se obtuvo una disminución progresiva de las dimensiones en todas las úlceras de los pacientes del estudio. Solo se considera estadísticamente significativo el descenso del tamaño de la úlcera en la cura 12 con respecto al volumen inicial, alcanzando un tamaño medio de  $4,2 \pm 5,4 \text{ cm}^2$  (Figuras 27,28).

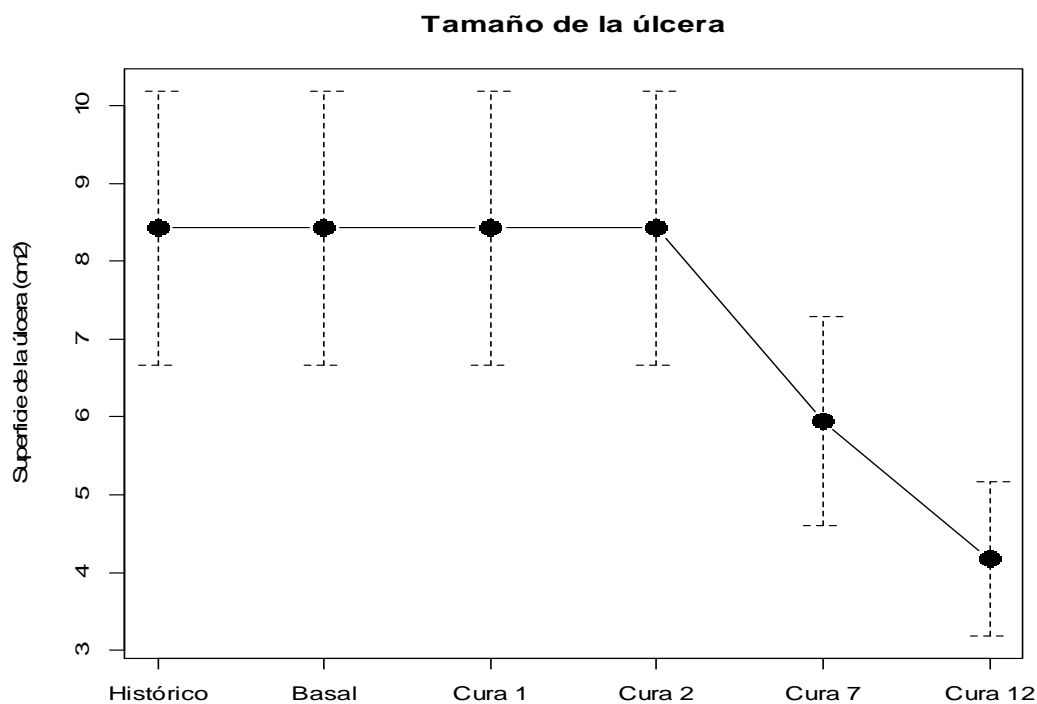


Figura 27: evolución del tamaño de la úlcera en  $\text{cm}^2$ .



*Figura 28: úlceras previo a la curación con sevoflurano (izquierda) y tras 4 semanas de curas con sevoflurano (derecha).*

### 5.7.3.- BORDES DE LA ÚLCERA

A lo largo de todas las curas durante el estudio, todas las úlceras de todos los pacientes mantuvieron los bordes de un color eritematoso. No se modificó el color de los márgenes de las heridas con el uso del sevoflurano.

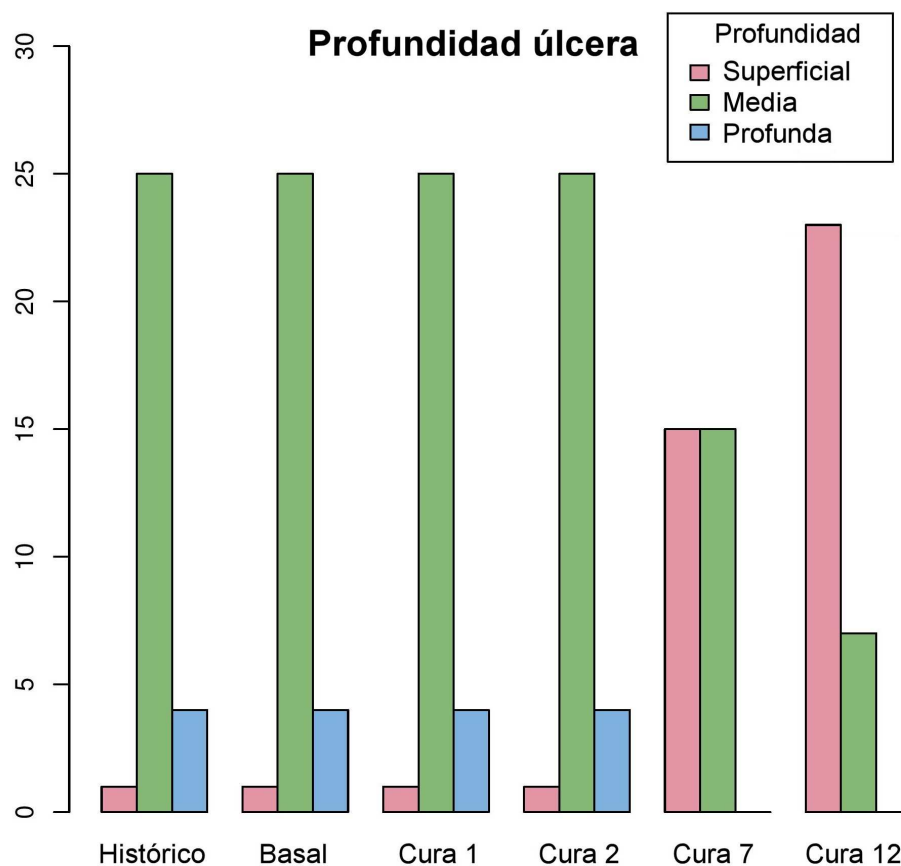
### 5.7.4.- PROFUNDIDAD DE LA ÚLCERA

De nuevo no sucedió ningún cambio en la profundidad de la úlcera entre las curas histórica, basal, cura 1 y cura 2 con sevoflurano. Al inicio del estudio la mayoría de las úlceras alcanzaron la dermis media y más de un 10% llegaron hasta la dermis profunda. Los cambios resultaron en la cura 7 con sevoflurano, desapareciendo de manera significativa todas las úlceras profundas.

También se redujo el número de úlceras con profundidad hasta la dermis media a partir de la cura 7, siendo significativo en la cura 12. En última instancia, se originó un incremento significativo del volumen de heridas en dermis superficial desde la cura 7 (Tabla 32, Figura 29).

<b>Profundidad de la úlcera</b>	<b>Dermis superficial</b>	<b>Dermis media</b>	<b>Dermis profunda</b>
<b>Histórico</b>	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)
<b>Basal</b>	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)
<b>Cura 1</b>	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)
<b>Cura 2</b>	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)
<b>Cura 7</b>	15 (50%)	15 (50%)	0
<b>Cura 12</b>	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0

*Tabla 32: profundidad de la úlcera.*



*Figura 29: evolución de la profundidad de la úlcera.*

#### 5.7.5.- FONDO DE LA ÚLCERA

Solo hubo dos casos que presentaron un fondo sucio de la úlcera en las curas histórica, basal y cura 1 con sevoflurano. Tras el uso de sevoflurano, aconteció una desaparición del fondo sucio en un sujeto a partir de la cura 2, y se eliminó en el otro paciente a partir de la cura 7. En el resto de individuos no se reportaron cambios con una herida de fondo limpio a lo largo de todas las curas (Tabla 33).

Fondo de la úlcera	Sucio	Limpio
<b>Histórico</b>	2 (6,7%)	28 (93,3%)
<b>Basal</b>	2 (6,7%)	28 (93,3%)
<b>Cura 1</b>	2 (6,7%)	28 (93,3%)
<b>Cura 2</b>	1 (3,3%)	29 (96,7%)
<b>Cura 7</b>	0	30
<b>Cura 12</b>	0	30

*Tabla 33: Fondo de la úlcera.*



### 5.7.6.- EXUDADO DE LA ÚLCERA

Se evidenció con mayor frecuencia la presencia de exudado en las úlceras en las curas histórica y basal. Desde el inicio de las curas con sevoflurano, descendió progresivamente el número de pacientes con exudado de la herida, siendo significativo a partir de la cura 12. Al final del estudio se apreció de manera significativa la ausencia de exudado en la mayoría de las úlceras, mientras que en la cura histórica sucedió lo contrario (Tabla 34, Figura 30).

Exudado	Si	No
<b>Histórico</b>	23 (76,7%)	7 (23,3%)
<b>Basal</b>	21 (70%)	9 (30%)
<b>Cura 1</b>	18 (63,3%)	11 (36,7%)
<b>Cura 2</b>	17 (56,7%)	13 (43,3%)
<b>Cura 7</b>	11 (36,7%)	19 (63,3%)
<b>Cura 12</b>	6 (20%)	24 (80%)

Tabla 34: exudado de la úlcera.

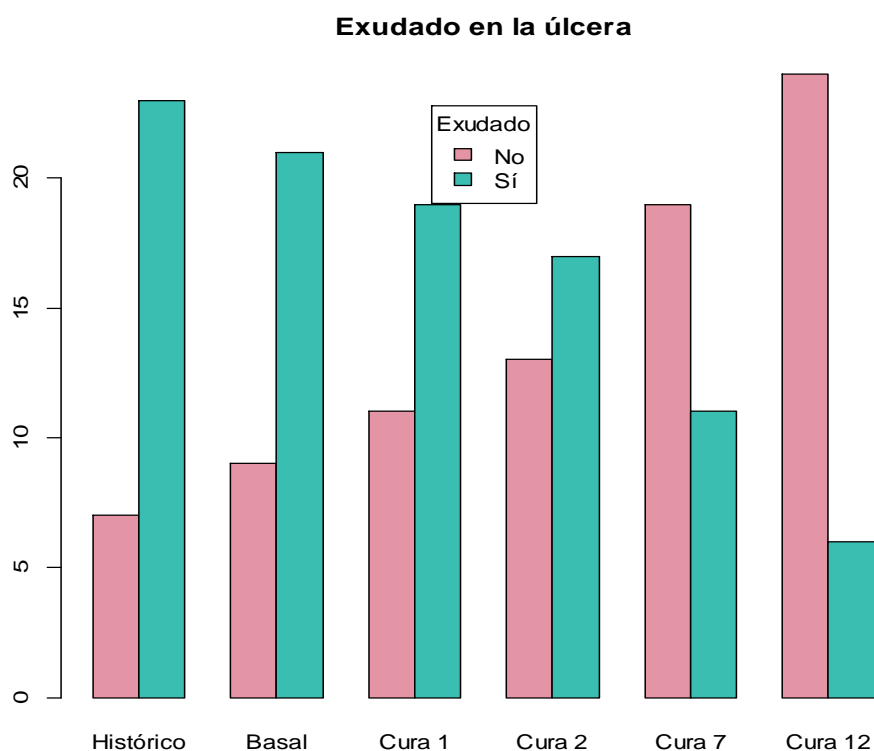


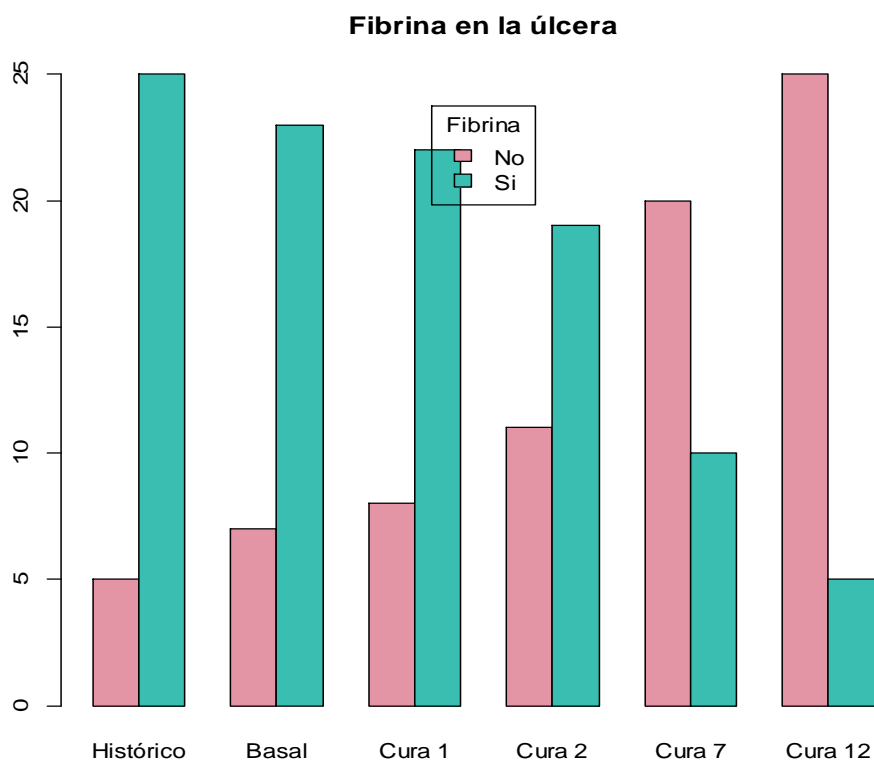
Figura 30: evolución del exudado de la úlcera.

### 5.7.7.- FIBRINA EN LA ÚLCERA

La presencia de fibrina en el lecho de la úlcera se observó en la mayoría de los pacientes al inicio del estudio. Tras las primeras curas con sevoflurano, el número de sujetos con fibrina en la úlcera fue disminuyendo, invirtiéndose al final el porcentaje de individuos con o sin fibrina con respecto a la cura histórica. Esta disminución es estadísticamente significativa a partir de la cura 12 (Tabla 35, Figura 31).

<b>Fibrina en la úlcera</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Histórico</b>	25	5
<b>Basal</b>	23	7
<b>Cura 1</b>	22	8
<b>Cura 2</b>	19	11
<b>Cura 7</b>	10	20
<b>Cura 12</b>	5	25

*Tabla 35: presencia de fibrina en la úlcera.*



*Figura 31: evolución de la presencia de fibrina en la úlcera.*

## **5.8.- EFECTO ANTIBACTERIANO**

Solo 3 pacientes en la cura basal sin sevoflurano presentaron alguna infección de la úlcera con cultivo positivo, dos de ellos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y uno por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Ninguno de estos sujetos recibió antibiótico sistémico dirigido específicamente frente al microorganismo. Tras las curas sucesivas con sevoflurano, en la cura 7 todos los pacientes mantuvieron activa la infección con positividad del cultivo.

Finalmente en la cura 12, los 2 individuos con infección por SARM obtuvieron un cultivo negativo, de manera que se consiguió la curación de la infección entre las curas 7 y 12 con la utilización exclusivamente de sevoflurano sin la necesidad de antibiótico sistémico. No obstante, el único paciente con *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente mantuvo la infección al final del estudio y no presentó modificación del cultivo en la cura 12.

## **5.9.- SEGURIDAD DEL SEVOFLURANO**

### **5.9.1.- REACCIONES ADVERSAS LOCALES**

Con la utilización del sevoflurano siguiendo el método de procedimiento explicado previamente en la metodología, se observaron con escasa frecuencia efectos adversos a nivel local de manera leve y transitoria, y ninguno requirió la suspensión del medicamento (Tabla 36).

<b>Efectos adversos</b>	<b>Cura</b>	<b>48 horas</b>
<b>Prurito</b>	2 (6,7%)	5 (16,7%)
<b>Eritema</b>	0	2 (6,7%)
<b>Eccema</b>	0	1 (3,3%)
<b>Calor</b>	9 (30%)	3 (10%)
<b>Tratamiento emolientes</b>	4 (13,3%)	5 (16,7%)
<b>Tratamiento corticoides</b>	0	1 (3,3%)

*Tabla 36: efectos adversos locales con sevoflurano durante la cura y a las 48 horas.*

El evento adverso más frecuentemente reportado durante la irrigación directa de sevoflurano en la herida fue la sensación subjetiva inmediata de calor local en el 30% de los pacientes. El calor local fue leve en todos los casos sin causar molestias importantes en el paciente y fue disminuyendo a lo largo de las 48 horas sucesivas desapareciendo en un tercio de los sujetos. De manera que el calor local leve persistente solo lo padecieron el 10% del total de los individuos del estudio.

La segunda reacción adversa local percibida más común fue el prurito en 2 pacientes durante la cura. Aumentó el número de pacientes hasta 5 del total con la sensación de prurito local durante las 48 horas posteriores a la cura.

Estos efectos adversos fueron reduciendo su frecuencia e intensidad con las curas sucesivas con sevoflurano, siendo al final del estudio mínimos o inexistentes.

No se produjo un aumento del eritema de la piel sana perilesional o la aparición de eccema en el momento de la aplicación del sevoflurano. Sin embargo, a las 48 horas posteriores de la irrigación del producto, se exhibió un aumento del eritema periférico en 2 pacientes y eccema en 1 paciente al inicio de las curas con sevoflurano. Estos efectos adversos fueron menores en intensidad con las curas sucesivas, siendo muy leves al final de la cura 12.

Por los eventos adversos objetivados, solo 4 pacientes requirieron el uso inmediato de emoliente en la piel perilesional, 2 de ellos por prurito y otros 2 por calor local. Tras 48 horas del uso de sevoflurano, solo 5 pacientes precisaron emolientes debido al prurito local y ninguno por calor local. Solo hubo 1 paciente que presentó eccema a las 48 horas del uso de sevoflurano que precisó el uso de corticoide tópico al inicio de las curas. No obstante en las curas 7 y 12 el paciente ya no necesitó el corticoide tópico y el eccema fue mínimo.

### 5.9.2.- REACCIONES ADVERSAS SISTÉMICAS

Durante la aplicación de sevoflurano tópico, la cura y las 48 horas posteriores al procedimiento, ningún paciente presentó una reacción adversa sistémica.

No se produjeron alteraciones de la estabilidad hemodinámica, respiratorias ni neurológicas a lo largo del estudio.

No hubo variaciones estadísticamente significativas entre los niveles de saturación de oxígeno antes y después del uso de sevoflurano durante las curas. Cada paciente obtuvo un valor de saturación de oxígeno similar antes y después de la cura con sevoflurano (Tabla 37).

<b>Saturación de oxígeno</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Cura 1</b>	94	99	96,9	1,4
<b>Cura 2</b>	94	99	97	1,5
<b>Cura 7</b>	94	99	96,9	1,5
<b>Cura 12</b>	95	99	97	1,5

*Tabla 37: valores de saturación de oxígeno.*

Tampoco acontecieron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia cardíaca de los pacientes antes y después del sevoflurano en las curas (Tabla 38).

<b>Frecuencia cardíaca</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Cura 1</b>	56	84	69,1	7,7
<b>Cura 2</b>	57	82	68,6	7,2
<b>Cura 7</b>	59	85	70,6	6,9
<b>Cura 12</b>	57	83	70,1	7,5

*Tabla 38: valores de frecuencia cardíaca.*

## **5.10.- COSTE SANITARIO**

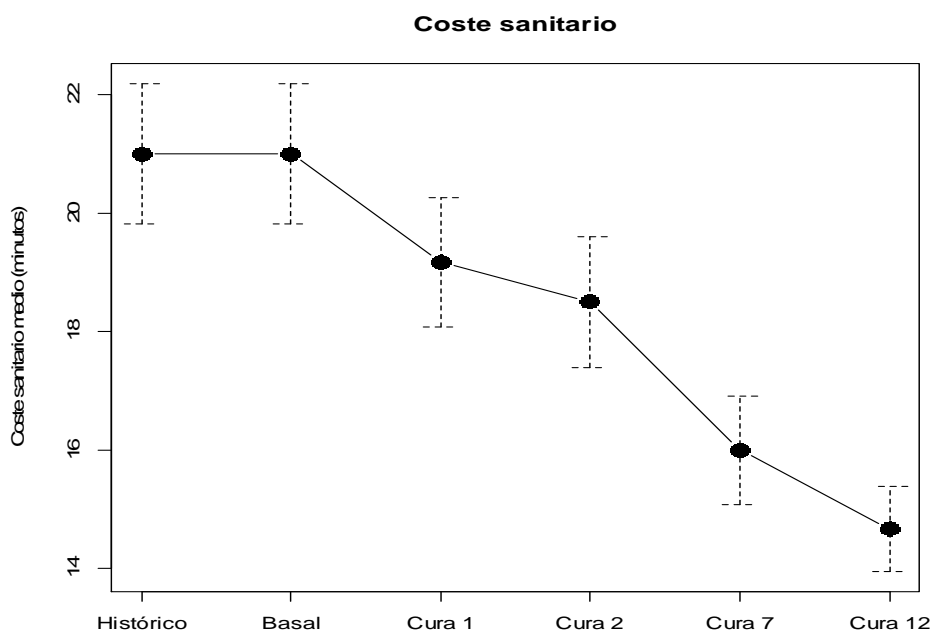
### **5.10.1.- TIEMPO DE CURA**

Antes del uso de sevoflurano, fue necesario un tiempo de realización de cura prolongado por el dolor asociado a la UVC durante el procedimiento, con una media de  $21 \pm 6,5$  minutos (Tabla 39).

<b>Tiempo de cura</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Histórico</b>	10	30	21	6,5
<b>Basal</b>	10	30	21	6,5
<b>Cura 1</b>	10	30	19,2	6
<b>Cura 2</b>	10	30	18,5	6
<b>Cura 7</b>	10	25	16	5
<b>Cura 12</b>	10	20	14,7	3,9

*Tabla 39: tiempo de realización de cura de la úlcera en minutos.*

A partir de la cura 1 con sevoflurano, se observó un descenso del número de minutos de cura, obteniendo el menor tiempo en la cura 12 con una media de  $14,7 \pm 3,9$  minutos. La diferencia es estadísticamente significativa al comparar la cura 7 y 12 con la cura basal (Figura).



*Figura 32: Tiempo de cura en minutos.*

### 5.10.2.- COMPARACIÓN CON CREMA EMLA®

Con los datos económicos facilitados en nuestra área, el coste de enfermera por hora es de 14,80 euros, el envase de la crema EMLA® es 7,71 euros, y el bote de sevoflurano genérico es de 83,20 euros y el de la marca Sevorane® 95,9 euros.

Teniendo en cuenta que el sevoflurano obtuvo un tiempo de latencia de efecto analgésico entre 2 y 10 minutos, los profesionales de enfermería pueden realizar aproximadamente 2 curas por hora de UVC dolorosa con una puntuación EVA  $\geq 4$  puntos. A diferencia del sevoflurano, con la crema EMLA® solo puede llevarse a cabo una cura por hora de UVC dolorosa, debido a un tiempo de latencia de 30-45 minutos. Con estos datos, enfermería puede curar 2 pacientes con UVC dolorosa en 1 hora por 14,80 euros ó 7,4 euros por cada cura en media hora, mientras que con la crema EMLA® sale a 14,80 euros por cada cura en 1 hora.

La jornada laboral de 8 horas nos permite alcanzar 16 curas con sevoflurano (2 pacientes por hora), mientras que con crema EMLA® sólo 8 pacientes (1 paciente por hora), por lo que se consigue reducir a la mitad el tiempo de espera entre pacientes y la lista de espera para el sistema sanitario.

El bote de sevoflurano de 250 mL nos permite curar 50 UVC con la utilización media de 5 mL/cm<sup>2</sup> en cada cura de una UVC de tamaño medio de 5 cm<sup>2</sup>. Por tanto, el coste de sevoflurano por cura es de 1,6 euros con el genérico y 1,9 euros con Sevorane®. Finalmente, cada cura de UVC dolorosa realizada por enfermería sale a 9 euros con el genérico y 9,3 euros con Sevorane®.

Por otra parte, el envase de la crema EMLA® es de 30 gramos y se recomienda en ficha técnica usar 1-2 g/10 cm<sup>2</sup>. Por tanto, cada envase sirve para aproximadamente 30 curas con una UVC de tamaño medio de 5 cm<sup>2</sup>. El coste de crema EMLA® es de 0,25 euros por cura. Utilizando la crema EMLA® el coste de cada cura por enfermería sale a 15 euros.

## 6.- DISCUSIÓN

El dolor asociado a la cura es un elemento clave que influye negativamente en la esfera global del paciente. Afecta a las dimensiones física, psicológica, emocional, social y espiritual. Produce un deterioro de la calidad de vida y de la satisfacción general del paciente. Oscurece de manera trascendental la relación del paciente con el profesional sanitario, aumentando la situación de estrés y tensión en el ámbito de trabajo, generando frustración, incomprensión, impotencia y angustia en el paciente, mientras que el médico y el personal de enfermería experimentan sensaciones de duda e incompetencia.

El paciente habitualmente recurre a métodos analgésicos sistémicos y/o tópicos para aliviar el dolor y evitar que tal situación se convierta en una tortura. Sin embargo, las múltiples alternativas para el tratamiento del dolor durante la cura no suelen ser suficientes para conseguir un control analgésico óptimo y pueden generar más daño que beneficio incluyendo los diversos efectos adversos posibles.

La cura de los pacientes con UVC requiere paciencia y dedicación por parte del profesional de la salud. Suele ser un procedimiento costoso por el dolor sufrido, lo que genera un aumento del tiempo destinado a realizar la cura, prolonga el período de la duración de cicatrización e incrementa el riesgo de infección local por dificultades en la limpieza de la herida. Además ocasiona un importante gasto económico del sistema sanitario.

Creemos necesario buscar alternativas terapéuticas para el abordaje completo del dolor asociado durante la cura, con un control analgésico óptimo, rápido y de calidad, y con un perfil de seguridad adecuado. A su vez este tratamiento debe facilitar la realización de una limpieza exhaustiva de la herida, reducir el riesgo de infección y acortar el proceso de curación. Este método debe conseguir una menor necesidad del uso de otros tratamientos nocivos, mejorar la calidad de vida y el agrado tanto de los pacientes como de los profesionales sanitarios.



Es primordial buscar soluciones eficaces e inocuas que permitan renovar la relación médico-paciente, reducir los tiempos de curación, las listas de espera y en última instancia el gasto sanitario.

El uso habitual de sevoflurano tópico en nuestro servicio para el manejo del dolor asociado a la cura en pacientes con heridas dolorosas surgió a raíz del primer paciente con UVC dolorosa refractaria a opioides que presentó un resultado analgésico local excelente, caso que fue posteriormente publicado<sup>312</sup>. Desde entonces, la aplicación local de sevoflurano es un método usualmente realizado en nuestras consultas para los pacientes con ulceración cutánea de diversas etiologías que refieren dolor importante durante la cura. Dado que la mayoría de los pacientes derivados a los que hemos realizado el tratamiento presentan una herida crónica de etiología venosa y han requerido el uso del sevoflurano a largo plazo, decidimos realizar este trabajo para reflejar su eficacia analgésica y seguridad.

Este trabajo constituye el primer estudio con mayor número de pacientes en el que evaluamos simultáneamente el efecto del sevoflurano tópico en la escala visual analógica y la analgesia obtenida, el descanso nocturno, los fármacos analgésicos utilizados, el grado de satisfacción, la calidad de vida, la capacidad funcional, la cicatrización, la capacidad antibacteriana, la seguridad y el coste sanitario.

## **6.1.- EFECTO ANALGÉSICO**

### **6.1.1.- Alivio del dolor asociado a la cura**

Los pacientes a los que hemos realizado la técnica de curación de la ulceración con sevoflurano tópico padecían anteriormente durante la cura un dolor asociado de intensidad moderada a insoportable, siendo en la mayoría de los casos insoportable. Esto repercute principalmente en la manera de limpiar la herida, lo que dificulta el procedimiento transformándolo en un momento desagradable, irritante y tremendamente molesto e impotente para el paciente que, solo puede reprimir y aguantar tal dolor para que la limpieza se pueda hacer posible.

Debido al dolor experimentado de los pacientes, la curación consiste en un proceso difícil, complejo, arduo, delicado, laborioso, alarmante, agotador, y casi irrealizable por parte del profesional sanitario encargado.

Las diversas herramientas terapéuticas tópicas actuales para el tratamiento del dolor asociado a la UVC son habitualmente ineficaces. El dolor suele estar pobremente tratado y controlado y en muchas ocasiones los pacientes no reciben tratamiento analgésico o éste es escaso<sup>304</sup>.

La evolución crónica del dolor experimentado, la escasa eficacia y seguridad de los analgésicos orales, y la insuficiencia de las opciones analgésicas tópicas disponibles actualmente sirven para alertar sobre la necesidad de seguir investigando en esta área sobre alternativas terapéuticas analgésicas, para gestionar y satisfacer con éxito los síntomas y las necesidades del alivio del dolor eficaz para estos pacientes<sup>233</sup>.

El sevoflurano tópico aplicado antes de la curación permite disminuir de manera significativa el dolor, lo que induce una práctica más agradable, satisfactoria, amena, cómoda y grata. Cuando se atenúa ese dolor la técnica es sustancialmente más reproducible, y puede tratarse de manera más completa, tolerante y eficaz. El alivio del dolor llega a ser suficiente con la aplicación de sevoflurano tópico, consiguiendo reducir significativamente la EVA durante el procedimiento de curación y aportando un tratamiento correcto del malestar como derecho fundamental del paciente.

Los reportes previos en la literatura han descrito el efecto analgésico intenso con disminución relevante de la EVA que permite la ejecución del procedimiento de una manera más adecuada<sup>305-315</sup>. Nuestro trabajo describe con mayor consistencia y evidencia clínica con un mayor número de paciente que el sevoflurano es una alternativa terapéutica efectiva para el abordaje del dolor asociado a la cura. En los pacientes que padecen dolor durante la cura, resistente a los tratamientos analgésicos habituales, debemos considerar el sevoflurano como una vía sencilla, factible, confortable para el paciente, y asequible para el profesional sanitario, reproducible.

Con las aplicaciones sucesivas de sevoflurano no se ha encontrado fenómeno de tolerancia. El uso de sevoflurano en curas repetidas no precisa de un aumento de la

dosis necesaria en las curas ulteriores para alcanzar el mismo efecto analgésico. A diferencia de los opioides, con el sevoflurano tampoco hemos detectado un fenómeno de dependencia.

Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad, motivo por el que se requieren estudios de investigación con series de mayor número de casos y ensayos clínicos adecuados sobre esta alternativa terapéutica novedosa y prometedora en el tratamiento del dolor y valorar su posible recomendación como alternativa terapéutica de las UVC.

**En resumen, el sevoflurano tópico ofrece un efecto analgésico local intenso cuando se administra en UVC reduciendo notablemente la EVA durante la cura. No presenta fenómeno de tolerancia ni dependencia. Los pacientes alcanzan una analgesia adecuada de calidad, permitiendo realizar una cura más completa, rápida, eficaz y adecuada, sin necesidades crecientes de dosis.**

#### **6.1.2.- Tiempo de latencia y técnica de curación**

Los pacientes con UVC suelen requerir tiempos de curación largos por el dolor asociado. El personal sanitario encargado debe realizar el procedimiento de una manera lenta, pausada, suave y gradual, debido a que el paciente solicita descansos para poder soportar el dolor con lo que se prolonga el momento de sufrimiento del paciente, aumenta el tiempo de trabajo del profesional y el plazo de espera entre pacientes.

Con la ayuda del sevoflurano se produce un efecto analgésico con un período de latencia corto que varía entre 1 y 10 minutos, en concordancia con los trabajos anteriores reportados<sup>305-315</sup>. Esto permite que se pueda realizar una cura más rápida con menor tiempo de espera entre pacientes y mayor satisfacción para todos los partícipes del sistema sanitario, principalmente en el paciente por su menor malestar y padecimiento y el personal sanitario por su mayor resolución y control del problema.

Con el uso continuado de sevoflurano se puede realizar un procedimiento de cura más rápido. Debido a que los pacientes cuando sufren dolor suelen necesitar que

se interrumpa la técnica durante unos minutos, la cura se prolonga ocasionalmente unos minutos que consumen tiempo asistencial del profesional sanitario. Al abordar más correctamente el dolor asociado a la ulceración, el paciente no solicita descansos y se consigue una cura adecuada con menor tiempo de duración.

El aumento de relajación durante el procedimiento con sevoflurano tópico con menos dolor, atención y satisfacción general induce una curación con mayor tranquilidad, aceptación y aumento de la adherencia a la técnica.

La curación de una UVC y el abordaje del dolor asociado es un desafío para los profesionales de la salud. Con esta técnica de sevoflurano tópico podemos convertir este problema y reto en un éxito terapéutico real aplicable y reproducible en todos los pacientes con UVC mejorando la calidad asistencial y llevando a cabo una mejor práctica clínica percibida por el paciente y por el personal sanitario.

**Podemos concluir que el sevoflurano reproduce una analgesia local de manera rápida durante la cura. Proporciona la realización de la técnica de curación de la herida con menor sensación dolorosa, y mayor satisfacción y tolerancia tanto del paciente como del profesional sanitario.**

#### **6.1.3.- Duración de la analgesia**

Posteriormente a la cura, los pacientes que han experimentado dolor habitualmente siguen sufriendo dicho malestar durante varias horas, condicionando global y sustancialmente su vida. Además suelen recurrir a diversas medidas analgésicas tras escasas horas del procedimiento de la cura. Las múltiples opciones terapéuticas sistémicas asiduamente utilizadas para el dolor asociado a la cura tienen una eficacia variable y limitada y una duración del efecto insuficiente. Las alternativas tópicas para el dolor, principalmente la crema EMLA<sup>®</sup>, también permiten un descanso del dolor de pocas horas.

La duración del efecto analgésico alcanzado con sevoflurano es prolongada y puede variar entre 7 y 24 horas, coincidiendo con las publicaciones previas<sup>305-315</sup>. Esto ocasiona que el paciente no presente sensación dolorosa hasta pasadas varias horas de

la curación con disminución de la medicación analgésica necesaria, prolongación del tiempo de toma de analgésicos tras la curación y mejoría de la satisfacción global, la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes.

**Podemos afirmar que el sevoflurano consigue una meta analgésica local duradera, logrando alargar el período necesario para el inicio de otro método analgésico o incluso eliminando la necesidad de otros tratamiento para el dolor.**

#### **6.1.4.- Desbridamiento quirúrgico**

El desbridamiento de la herida con dolor moderado-intenso o insoportable aun a pesar de tratamiento analgésico oral se convierte en impracticable. El paciente no permite el uso de curetaje, pinzas o bisturí para eliminar material fibrinoso o necrótico, aumentando su sufrimiento y terror y haciendo de esta circunstancia la peor de su vida. Todo esto origina una focalización desmesurada de la amenaza, ciertas conductas de evitación e hipervigilancia antes de iniciar la limpieza y una magnificación extremada del problema.

Al reducir sustancialmente el dolor con sevoflurano tópico, el paciente permite proceder a realizar el desbridamiento con mayor facilidad y menor temor, pánico y sufrimiento. También se consigue reducir el tiempo de realizar la cura y el tratamiento analgésico necesario para mitigar el dolor. La consecución correcta del desbridamiento origina que la herida esté más limpia reduciendo el potencial de infección y el tiempo de curación e incrementando la calidad de cicatrización.

Otros casos publicados relatan la consecución del desbridamiento quirúrgico gracias al sevoflurano<sup>306,315</sup>. Nuestro estudio muestra el mayor número de pacientes tratados con sevoflurano tópico que posibilitaban la realización del desbridamiento quirúrgico con una mayor tolerancia y aceptación.

**Se puede deducir que el sevoflurano tópico produce un resultado analgésico efectivo que permite llevar a cabo el desbridamiento quirúrgico de la herida con menor daño subjetivo del paciente.**

### **6.1.5- Trastornos físicos**

Cuando procedemos a la técnica y el paciente experimenta dolor se producen diversas alteraciones físicas y somáticas, siendo las más importantes y comunes un estado de tensión muscular y aumento de la presión sanguínea, de la frecuencia cardíaca y respiratoria. También se puede originar con menos frecuencia un síncope vasovagal.

No hemos medido con indicadores específicos los signos clínicos desencadenados por el dolor. A nuestra impresión, los trastornos físicos son menos frecuentes y posibles con el uso del sevoflurano tópico, que apacigua el dolor, la excitación, la agitación, la alarma y elimina casi por completo estos trastornos físicos, llevando al individuo a una mayor calma y descanso físico y mental durante el procedimiento.

**Pensamos que el sevoflurano puede atenuar los trastornos físicos asociados al dolor secundario a la cura gracias al fruto de su objetivo analgésico.**

### **6.1.6- Trastornos psicológicos**

Las molestias del paciente durante la curación también repercuten secundariamente en el médico o en el personal de enfermería originando frustración, impaciencia, enfado, ansiedad, incomodidad y desesperación. Se produce un incremento de la duración del método debido al dolor sufrido y desencadena impaciencia, prisa, intranquilidad y deseo de finalizar.

Con todo ello la limpieza se convierte en una situación indeseable por parte de todos los implicados. El paciente por no sufrir aquel dolor que le produce miedo, desencanto, decepción, pánico, recelo, desconfianza y aprensión. Mientras que el profesional por no aumentar los tiempos de espera entre los pacientes ni sentirse incapacitante por falta de controlar el dolor. La cura en esos términos se lleva a cabo de manera inadecuada, rápida, incompleta y superficial.

Dada la respuesta analgésica satisfactoria con sevoflurano, pensamos que la realización de la curación con este producto repercute en una reducción o desaparición de las alteraciones psicológicas descritas anteriormente. Esta apreciación no la podemos corroborar de una manera sustentable debido a una falta de recogida de los datos específicos respecto a los signos psicológicos asociados al dolor. La técnica se transforma en una experiencia más amena, cómoda, tranquila y familiar. Incrementa la confianza, la creencia y la adherencia al tratamiento, y disminuye el miedo y la ansiedad del paciente. Por otro lado aumenta la seguridad y la decisión del profesional de la salud, logrando la determinación subjetiva de haber realizado correctamente la labor asistencial.

**Sugerimos que el sevoflurano puede reducir o eliminar las alteraciones psicológicas del paciente y del profesional sanitario durante la cura, obteniendo una técnica más natural y llevadera.**

#### **6.1.7.- Modo de administración**

El sevoflurano se ha administrado tradicionalmente por vía inhalatoria. Tiene indicación médica para el uso de inducción y mantenimiento de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos de pacientes adultos y niños hospitalizados o ambulatorios. Esta vía es utilizada exclusivamente por los especialistas de Anestesiología y Reanimación. Sin embargo, hasta el año 2011 no se habían planteado otros modos de administración del fármaco además del inhalatorio.

A partir de este momento surge la idea de utilizar el sevoflurano en medio líquido de manera local en las heridas, reportando en publicaciones recientes una eficacia clínica analgésica y un perfil de seguridad adecuados. Esto promueve la utilización por vía tópica por parte de otros servicios médicos como Dermatología, Cirugía Vascular, Traumatología y Cirugía General.

La prescripción de sevoflurano por vía tópica es un uso off-label o fuera de indicación por concurrir dentro de dos situaciones especiales: se utiliza en una indicación totalmente distinta a la aprobada y se aplica en condiciones distintas a la autorizada en ficha técnica. Previamente al uso de sevoflurano tópico en nuestros

pacientes, el Comité de Farmacia de nuestro hospital aprobó la utilización de sevoflurano tópico para la curación de heridas dolorosas como uso off-label.

Con respecto al procedimiento de uso de este medicamento, realizamos la técnica de curación explicada previamente en la metodología, con lo que conseguimos un método adecuado de administración local.

**En síntesis, el sevoflurano en medio líquido se administra por vía tópica mediante irrigación directa sobre la herida dolorosa. Corresponde a un uso off-label por utilizarse en otra indicación y modo de administración distintos a los aprobadas en ficha técnica.**

#### **6.1.8.- Mecanismo de acción**

Desconocemos el mecanismo de acción por el que este producto puede desencadenar un efecto analgésico periférico. En concordancia con otros autores de casos reportados anteriormente, sugerimos que el efecto analgésico puede ser debido a alcanzar una presión parcial elevada de sevoflurano expuesta a los nociceptores periféricos por irrigación directa sobre la herida, lo que originaría un bloqueo de la transmisión del estímulo doloroso.

Sin embargo, la administración de sevoflurano por vía inhalada podría obtener una concentración subanestésica insuficiente en los nociceptores aferentes de las fibras nerviosas, lo que impediría la interrupción de la transmisión dolorosa en un grado clínicamente significativo y objetivable.

Otro mecanismo de acción posible del sevoflurano para alcanzar el efecto analgésico puede ser mediante una vasodilatación local que aumentaría el flujo y mejoraría la microcirculación.

Se necesitan ensayos clínicos y más estudios para intentar esclarecer el modo de actuación de esta novedosa vía de administración.



**Consideramos que el sevoflurano por vía tópica consigue un efecto analgésico local de mecanismo desconocido cuando se aplica sobre una herida dolorosa, pero carece de este efecto cuando se utiliza por vía inhalatoria**

## **6.2.- TRATAMIENTOS ANALGÉSICOS**

Un valor en la EVA  $\geq 4$  puntos en los pacientes con UVC indica un dolor significativo y pobremente controlado. Estos pacientes, por la discapacidad que presentan, recurren habitualmente a múltiples medicamentos para el alivio del dolor incluyendo paracetamol, metamizol, AINES y opiáceos menores y mayores. Ocasionalmente, los pacientes necesitan otros métodos analgésicos invasivos que pueden limitar la funcionalidad física y emocional del paciente.

Aun a pesar de toda la medicación analgésica pautada los pacientes sufren dolor durante la cura, el desbridamiento y en reposo, lo que afecta a sus actividades diarias. Por otro lado, estas drogas ocasionan con frecuencia reacciones adversas, siendo graves ocasionalmente, y pueden inducir a un aumento de la morbimortalidad.

Consideramos fundamental un correcto abordaje multidisciplinar del dolor, siendo esencial la implicación tanto de médicos de diferentes especialidades como de la enfermería para ayudar al paciente a minimizar el problema. Por esta razón, es necesario que los médicos tengamos conciencia al pautar estos medicamentos y valorar el riesgo-beneficio, por lo que el abordaje del dolor es individualizado. Debemos buscar nuevas vías alternativas que logren un ahorro en el consumo del resto de fármacos sistémicos.

### **6.2.1.- Reacciones adversas**

Los pacientes con UVC dolorosas suelen ser personas de edad avanzada pluripatológicos. El dolor refractario al tratamiento analgésico convencional requiere dosis elevadas o la combinación de diferentes medicamentos. Esto ocasiona un aumento del riesgo de sobredosis, interacciones, reacciones adversas y de otras complicaciones médicas secundarias.

El sevoflurano causa una disminución del consumo de otros fármacos analgésicos. En ocasiones también induce a un abandono de estas drogas. Los pacientes tratados con sevoflurano no presentan dolor durante varias horas, lo que aumenta el tiempo que el paciente necesita para la toma de otro analgésico. El sevoflurano disminuye la dosis o elimina el consumo de otro fármaco antes del procedimiento de la cura.

El uso de sevoflurano tópico permite reducir las dosis de paracetamol acotando su riesgo de toxicidad hepática, sobre todo en personas mayores de 65 años con hepatopatía. Disminuye a largo plazo la utilización de los AINES, atenuando su potencial de toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular. El consumo de metamizol también se rebaja igualmente, menguando el daño hematológico en los ancianos. En última instancia, el sevoflurano recorta la necesidad de opiáceos aminorando el riesgo de dependencia y de depresión cardiorrespiratoria y neurológica.

El sevoflurano reduce el coste sanitario por la disminución de la utilización de otros fármacos para el dolor y consecuentemente de sus complicaciones secundarias, atención médica, hospitalizaciones, trastornos físicos, psiquiátricos, familiares y sociales.

Existen otras técnicas analgésicas más agresivas para poder realizar las curas tales como la disposición de un catéter epidural y la anestesia locorregional o general. A diferencia de estas opciones analgésicas invasivas, el sevoflurano tópico consigue disminuir rápidamente el dolor durante la cura, siendo un método de administración inocuo que elimina la necesidad de aquellas técnicas nocivas, consiguiendo disminuir la morbilidad del paciente.

**Podemos sostener que el sevoflurano disminuye o abandona y retrasa el consumo de otros fármacos o métodos analgésicos. Reduce de manera secundaria el coste sanitario, las reacciones adversas, asistencia sanitaria, hospitalizaciones y morbimortalidad causada por otras terapias para el dolor.**

### 6.2.2.- Tratamiento tópico

Con respecto a las alternativas terapéuticas tópicas para el dolor en UVC sólo está aprobado el uso de la crema EMLA<sup>®</sup> 5%, mezcla de lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5%. El efecto analgésico con este fármaco tiene un tiempo de latencia entre 30-60 minutos mientras que para el sevoflurano el período de latencia varía entre 1 y 10 minutos. La crema EMLA<sup>®</sup> tiene una duración del efecto de 4 horas aproximadamente. Sin embargo, el sevoflurano presenta una permanencia variable entre 7 y 24 horas.

La intensidad y la calidad del efecto tanto del sevoflurano como de la crema EMLA<sup>®</sup> depende de las características de la úlcera, del umbral del paciente para el dolor y de la cantidad aplicada. No obstante, el efecto analgésico con la crema EMLA<sup>®</sup> depende del tiempo desde su aplicación, pero el sevoflurano alcanza el resultado independientemente del período desde su utilización porque la analgesia obtenida es intrínseca de cada paciente. Por ejemplo, si el sevoflurano alcanza el objetivo analgésico en 2 minutos en un paciente, al esperar 5 minutos más no se va a producir un mayor efecto.

Dadas las limitaciones del diseño de nuestro estudio, no podemos concluir con certeza que los resultados de nuestro trabajo indiquen una superioridad del efecto analgésico del sevoflurano con respecto a la crema EMLA<sup>®</sup>.

La aplicación de sevoflurano tópico parece resultar un método analgésico más costo-efectivo que la crema EMLA<sup>®</sup>. Actualmente, debido al gran nivel asistencial en las consultas ambulatorias y en el medio hospitalario, es fundamental buscar y establecer medidas y procedimientos que puedan disminuir los tiempos de asistencia sanitaria al paciente y los periodos de espera entre pacientes. Por ello, consideramos que la aplicación de la crema EMLA<sup>®</sup> necesita de un tiempo de latencia exagerado para el sistema sanitario actual. Esto hace que aumente el tiempo de asistencia sanitaria al paciente, los períodos de espera entre pacientes y las listas de espera, realizando un menor número de procedimientos al día y aumentando el gasto sanitario.

El sevoflurano aborda correctamente y de manera suficiente el dolor con un tiempo de latencia corto. Esto influye en una reducción del tiempo asistencial, períodos y listas de espera, e incremento del número de pacientes que pueden ser atendidos en un mismo espacio de tiempo.

El sevoflurano puede tener diversas ventajas con respecto a la crema EMLA<sup>®</sup>. Está en medio líquido y su aplicación es fácil, sencilla, inocua y puede discurrir por todos los recovecos de una úlcera. Sin embargo, la crema EMLA<sup>®</sup> tiene una consistencia untuosa que hace más complicada su aplicación sobre la úlcera, suele quedar recluso en la superficie ulcerosa y parece tener menos eficacia debido a que no alcanza todo la interioridad de la profundidad de la herida.

Esta afirmación también la podemos aplicar para la comparación con otros tratamientos analgésicos tópicos. El apósito de espuma de ibuprofeno es de liberación lenta con lo que se obtiene un efecto analgésico de forma más tardía que con el sevoflurano y puede no alcanzar todo el vacío de la ulceración. La morfina en gel, la metadona en polvo y la crema anestésica Lambdalina<sup>®</sup> que contiene lidocaína, también tienen una presentación galénica que llega con más dificultad a todo el seno ulceroso comparado con sevoflurano.

La crema EMLA<sup>®</sup> puede causar con frecuencia reacciones adversas locales, leves y transitorias incluyendo palidez, el eritema, el edema, el prurito y la sensación de quemazón. Como veremos más adelante, el sevoflurano tiene un perfil de seguridad local similar. Con la crema EMLA<sup>®</sup> se han notificado eventos adversos graves como la metahemoglobinemia, aumento de temperatura corporal, las reacciones de hipersensibilidad tipo I, la depresión del SNC y las convulsiones. No obstante, no se han encontrado hasta el momento fenómenos de sensibilización, reacciones adversas graves locales ni sistémicas con sevoflurano.

**En resumen, el sevoflurano parece tener una rapidez de acción y una duración del efecto analgésico más favorable que la crema EMLA<sup>®</sup> y otros analgésicos tópicos. Este medicamento es de aplicación sencilla, inocua y coste-efectiva, alcanza una mayor extensión en todo el vacío de la ulceración y reduce**

**el tiempo asistencial médico, los períodos de espera entre pacientes y el gasto económico.**

### **6.3.- GRADO DE SATISFACCIÓN**

El dolor percibido por los pacientes durante las curas merma la percepción de la calidad de la atención recibida durante el procedimiento. Cuando estos individuos sufren dolor durante la cura, la satisfacción general con el método suele ser calificada como regular o mala. El dolor influye sustancialmente en el grado de complacencia y agrado. Con frecuencia, los pacientes suelen expresar que padecen un dolor de intensidad moderado a insoportable durante el procedimiento, lo que repercute en una mala visión del paciente sobre el profesional sanitario dificultando su relación. En la práctica clínica el paciente con dolor durante la cura habitualmente tiene que resistir y conformarse aun a pesar de los tratamientos analgésicos orales y tópicos disponibles y pautados. Esto repercute en un estado de debilidad, vulnerabilidad e indefensión del paciente e inutilidad del personal sanitario.

El sevoflurano tópico atenúa o elimina la sensación dolorosa durante la cura de una manera breve, trascendental y decisiva. De esta manera, los pacientes que padecían un dolor de intensidad moderada a insoportable pueden experimentar una reducción de éste al pasar a ser de intensidad leve o inexistente. Permite la consecución de un procedimiento menos cruento y ofensivo y más agradecido para los pacientes. Tras la administración del medicamento, causa un grado de satisfacción general bueno o excelente con la técnica cuando anteriormente a su uso era malo o regular, aumentando generalmente el agradecimiento y la complacencia de los pacientes con las curas sucesivas. Los pacientes sienten que se ha ofrecido un método mejor que los previos recomendándolo sin duda a otros individuos que padecen del mismo problema médico.

En trabajos previos se ha reportado un elevado grado de satisfacción general por parte de los pacientes a los que se realizó la curación con sevoflurano, tanto en casos clínicos aislados como series de casos <sup>306,315</sup>. Nuestro trabajo describe por primera vez la repercusión de sevoflurano en la calidad de la atención recibida de una

manera más exhaustiva. Evaluamos de manera específica las variables del grado de dolor experimentado durante las curas, el grado de satisfacción general con el procedimiento, y el grado de recomendación de esta técnica a otros pacientes.

Al aumentar la satisfacción global de los pacientes durante la cura, también causa de manera secundaria una mejoría considerable en la relación del paciente con el personal sanitario, un mayor cumplimiento del tratamiento, un incremento de los sentimientos positivos del paciente de seguridad, confianza y ayuda y una reducción de la percepción de las sensaciones negativas del desamparo y desprotección, un perfeccionamiento de la atención sanitaria colectiva, un descenso de quejas y reclamaciones de los pacientes y sus familiares e incremento de sus muestras de gratitud hacia los profesionales sanitarios. En estos últimos se potencia su autoestima y su competencia estimulando su fuerza y creencia para seguir realizando su labor asistencial.

**Podemos afirmar que el sevoflurano tópico causa una reducción importante y esencial del dolor durante el procedimiento, aumenta el grado de satisfacción global del paciente durante la cura, genera una percepción de calidad asistencial recibida adecuada por parte de los pacientes, y estimula la recomendación de su uso con total confianza por los pacientes a otros individuos que padezcan dolor asociado a la cura.**

#### **6.4.- CALIDAD DE VIDA**

##### **6.4.1.- Impacto global**

Los pacientes con UVC suelen tener con frecuencia afectación significativa de la CV con insatisfacción general, dificultad para realizar sus actividades diarias y presencia de emociones negativas prolongadas. Las UVC pueden afectar a las dimensiones física, mental, social, espiritual, laboral y familiar del sujeto. Conciben su enfermedad como un conjunto de diversos problemas que afectan fundamental a su estado de salud global incluyendo el dolor, las curas, las visitas a la enfermería y al médico, las hospitalizaciones, la utilización de métodos analgésicos, los apósitos, las

medidas de compresión, los cambios en su estilo de vida y la limitación en sus actividades diarias básicas e instrumentales. El dolor es mayor con la actividad y la movilidad, se intensifica tras la realización de la cura y constituye el factor principal que perpetúa la pérdida de bienestar.

Este es el primer estudio que evalúa específicamente la calidad de vida de los pacientes con UVC dolorosas tratados con sevoflurano. El sevoflurano consigue una mejoría progresiva de la CV con su uso continuado en curas sucesivas en varias semanas a través de la reducción o remisión del dolor. Permite alcanzar menores puntuaciones en las escalas de índice de calidad de vida (ANEXO II), indicando que se ofrece un tratamiento analgésico exitoso y de calidad que causa un impacto positivo y evolución favorable de la CV.

La ulceración duele durante un menor espacio de tiempo a lo largo del día con el uso de sevoflurano tópico previo a la cura. Esto genera una mayor facilidad para la deambulación y realizar las tareas domésticas tales como cocinar y limpiar. Al atenuar el dolor durante varias horas, el paciente se siente más ágil durante el día y le ayuda a sentirse con más fuerza y energía para practicar sus aficiones, coger el transporte público o hacer la compra.

Este fármaco disminuye el número de consultas al especialista y la necesidad de asistencia médica. Favorece un ambiente más relajado y distendido en la sala donde se realiza la cura. Produce una mayor confianza y seguridad por parte del paciente y mejora la relación con el profesional de la salud.

Con el uso de sevoflurano en curas sucesivas para el abordaje del dolor también se observa una mejoría progresiva de las relaciones personales del paciente, permite realizar sus actividades de ocio, tener menos limitaciones para llevar a cabo una vida más sana y saludable, salir de casa y acudir a eventos familiares y con amigos evitando el aislamiento social.

**Podemos avalar que el uso continuado de sevoflurano tópico en curas sucesivas mejora progresivamente la calidad de vida de los pacientes con UVC dolorosas. Genera una mayor independencia social y económica. Origina una**

**mayor tolerancia y adherencia al tratamiento. Facilita el vínculo personal con amigos y familiares minimizando el aislamiento social. Produce una mejoría en la relación del paciente con el profesional sanitario.**

#### **6.4.2.- Signos emocionales**

Varios factores emocionales subjetivos están incluidos en el cuestionario de calidad de vida recogido en nuestros pacientes incluyendo las actividades con su entorno social y familiar, preocupación por la evolución de la úlcera, afectación de las vacaciones y las aficiones, y la ocupación temporal diaria de pensar en su herida. Hemos observado una mejoría progresiva de la puntuación de esta herramienta que nos permite corroborar una repercusión positiva del sevoflurano en la esfera emocional de la CV.

Gracias al efecto analgésico duradero del sevoflurano, el paciente puede pasar menos tiempo pensando en su herida generando menor preocupación. A nuestra impresión, el sevoflurano puede aumentar las esperanzas en el proceso de curación y las sensaciones de satisfacción, alegría y complacencia. Reduce la impresión de cansancio, incomodidad y malestar con la cura, los apósitos y los vendajes, y disminuye la influencia en la forma de vestir.

Al mermar el dolor de la ulceración, el paciente puede sentirse más libre y apto para guiar su vida. Aumenta la autoestima, el autocontrol, la dignidad y la percepción de recibir una atención sanitaria adecuada. Crea múltiples emociones y sentimientos positivos en el paciente incluyendo esperanza, tranquilidad, fortaleza, optimismo, alegría, paciencia y afecto. Mejora el estado de ánimo y las expectativas sobre la enfermedad y el dolor. Consigue una mayor aceptación y tolerancia de la técnica y un aumento de la adherencia al tratamiento. Puede acortar el proceso de curación que disminuya el riesgo de ansiedad y depresión.

Transforma la experiencia de sufrimiento del dolor en una situación más llevadera, amena, serena y confiada. Ocasiona que el paciente examine la enfermedad de una manera más correcta y menos desproporcionada, sobreestimada o magnificada.



Atenúa la focalización del paciente en el dolor durante la cura, se reducen las expresiones verbales y corporales por dolor, se reproduce un procedimiento con menos estrés y tensión y mayor sensación de control del personal implicado.

Minimiza el riesgo de evaluación cognitiva negativa de los demás por mejorar la participación del paciente en las actividades sociales e integrarlo en su entorno más cercano gracias a la atenuación del dolor.

**Sostenemos que el sevoflurano puede mejorar el estado de ánimo y la autoestima, estimulando múltiples sentimientos positivos del paciente y generando fe, esperanza y confianza.**

#### **6.4.3.- Signos físicos**

Los datos recogidos en el cuestionario de calidad de vida también incluyen la afectación física de su período vacacional, deambulación, ocupaciones y diversas actividades. Gracias al efecto analgésico obtenido y al impacto positivo sobre la calidad de vida, pensamos que este fármaco puede ocasionar una mayor independencia física que puede prevenir la baja o pérdida laboral, aumentar su autonomía y capacidad funcional, permitir parcialmente las vacaciones del paciente y sus familiares. Reduce el gasto económico del paciente y sus familiares al acortar o evitar el uso de fármacos analgésicos y sus complicaciones secundarias, disminuir la necesidad de ayuda externa o asistencia, restringir la pérdida de tiempo para otras actividades y eludir la abstención o pérdida laboral por cuidado o atención.

Los sujetos con UVC suelen presentar una alteración del ciclo vigilia-sueño relacionada con la sensación dolorosa. El sevoflurano puede tener un efecto analgésico de hasta 24 horas, lo que puede desembocar en un mayor descanso nocturno. Esto aumenta la actividad física, la atención y concentración diurnas, y evita cambios de humor.

La reducción del dolor puede atenuar la sintomatología psicosomática incluyendo la cefalea, la tensión muscular, el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea y otros trastornos secundarios.

**Deducimos que el sevoflurano puede disminuir la dependencia física, incrementar la autonomía y facilitar el descanso nocturno alcanzando un mejor ciclo vigilia-sueño.**

### **6.5.- CAPACIDAD FUNCIONAL**

Los sujetos ancianos con UVC suelen padecer dolor en reposo que aumenta durante la actividad funcional, generando complicaciones principalmente en las tareas básicas de la vida diaria. Las labores fundamentales afectadas por la ulceración son la capacidad de bañarse, ducharse, vestirse, aseo personal, uso del retrete, la movilidad activa en su domicilio y en la calle y la competencia en subir y bajar escaleras. El dolor afecta de manera decisiva a la aptitud y disposición del paciente para llevar a cabo sus ocupaciones.

Nuestro trabajo es pionero en la valoración de la capacidad funcional de los pacientes tratados con sevoflurano tópico. El sevoflurano permite un estado de analgesia adecuado tras la cura que puede llegar a tener una duración de hasta 24 horas. Esto promueve la autosuficiencia del paciente para proceder a sus labores básicas durante varias horas o incluso durante el día completo. Por la reducción o desaparición del dolor, el paciente se siente más capacitado para lavarse o ducharse sin ayuda. También aumenta la independencia del individuo para vestirse y asearse. Tiene más confianza para el uso del lavabo sin asistencia. Aumenta la motivación del sujeto para movilizarse con libertad en su domicilio sin auxilio. Refuerza el carácter y la entereza para desplazarse sin supervisión en la calle.

Este medicamento puede ayudar a la individualización de las labores básicas del paciente gracias a la liberación o atenuación del dolor. Este aumento de la autodeterminación puede verse progresivamente con las curas sucesivas en varias semanas. La mejora se observa de manera gradual, lo que causa un aumento creciente

de la calidad de vida, la satisfacción y del autoestima de los pacientes, una menor necesidad paulatina de ayuda externa, una mayor relajación y complacencia de familiares, un menor esfuerzo y obligación de los asistentes y supervisores y una disminución del gasto económico.

No hemos encontrado datos en la literatura sobre la medición de la capacidad física de los pacientes con la aplicación de sevoflurano tópico para el tratamiento del dolor. Sin embargo, la mejoría de la calidad de vida descrita en publicaciones puede englobar en parte un aumento de la independencia. Nuestros datos sí sugieren que el sevoflurano origina una mayor disposición y competencia física de los pacientes.

**En síntesis, el sevoflurano tópico puede reducir la dependencia de los pacientes con UVC gracias a la disminución del dolor asociado en reposo y durante la actividad, facilita la autosuficiencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria y reduce o minimiza la necesidad de supervisión.**

## **6.6.- EFECTO CICATRIZANTE**

Las UVC son heridas de cicatrización difícil y lenta por la edad de los pacientes, la localización anatómica, las comorbilidades, la dificultad del retorno venoso, el flujo sanguíneo disminuido, la exudación, y el aumento de citoquinas inflamatorias, fibrina y tejido necrótico que puede causar un aumento de colonización e infección bacteriana que retrasa aun más la curación.

Se ha demostrado que el sevoflurano puede ayudar a la cicatrización mediante la modulación de la respuesta inflamatoria por disminución de las citoquinas inflamatorias<sup>205-208</sup>. Se ha objetivado una mejoría de la cicatrización en publicaciones recientes<sup>305-315</sup>.

Nuestro trabajo es el más extenso e importante actualmente que examina el potencial de cicatrización del sevoflurano sobre heridas. Sugerimos que el sevoflurano tiene un impacto positivo en el proceso de cicatrización con finalidad epitelizante. En las publicaciones previas se ha reportado una disminución progresiva

del tamaño y profundidad de la ulceración tratada con sevoflurano en curas sucesivas a lo largo de varias semanas<sup>305-315</sup>, consiguiéndose la curación completa ocasionalmente<sup>305,308,312</sup>. Sin embargo, actualmente faltan estudios y ensayos clínicos con evidencia clínica en seres humanos para dilucidar el efecto cicatrizante real.

Desconocemos el mecanismo de acción de tal objetivo. Proponemos que puede llevarse a cabo por 3 procesos. El primero y principal por el efecto analgésico alcanzado que permite la realización de una cura más completa y eficaz, desbridamiento de la fibrina y tejido necrótico. Esto hace que se disminuyan los factores inflamatorios y la colonización bacteriana dejando una herida más limpia y con menos exudación que favorezca el proceso de cicatrización y curación. También se puede promover la epitelización por el efecto vasodilatador local ya conocido y reportado<sup>157-160</sup>, que origina un aumento del flujo sanguíneo, un incremento del retorno venoso, una mejoraría la microcirculación, una mayor aportación de los nutrientes y oxígeno, y una disminución de agentes inflamatorios. El tercer mecanismo puede incluir el posible efecto antimicrobiano del sevoflurano tópico<sup>192-198</sup>, debido a que al disminuir la colonización y la infección bacteriana se rompe el proceso que perpetúa la inflamación e impide la cicatrización.

Independientemente del apósito utilizado y de las características individuales del paciente y úlcera, atribuimos un efecto cicatrizante y epitelizante del sevoflurano tópico que se puede objetivar progresivamente con las curas sucesivas tras varias semanas. El mecanismo será probablemente multifactorial por los efectos analgésico, vasodilatador y antimicrobiano asociados. El sevoflurano puede ayudar y agilizar el proceso de curación, disminuir la inflamación local, reducir el número de curas, de visitas a la enfermería y al especialista, y causar una mayor satisfacción global y un menor gasto sanitario.

**Consideramos que el sevoflurano tópico presenta un efecto epitelizante que acorta el período de cicatrización y favorece el proceso de curación. El mecanismo de acción es desconocido y puede ser explicado por sus efectos analgésico, vasodilatador, antiinflamatorio y antibacteriano. La reducción del intervalo de curación fomenta un menor gasto sanitario por disminución del número de visitas y curas necesarias.**

## **6.7.- EFECTO ANTIBACTERIANO**

Las UVC suelen estar colonizadas por diversas bacterias, incluyendo *Gram* negativas y *Gram* positivas. Los microorganismos más frecuentemente implicados son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, y *Pseudomonas*. La colonización generalmente no ocasiona una disminución ni retraso de la cicatrización pero, cuando se produce una infección, dificulta la curación y puede acarrear múltiples complicaciones incluyendo mal olor, exudación, dolor, enrojecimiento, edema, celulitis y sepsis. Por esa razón, es primordial el mantenimiento de una ulceración limpia, y dado que no se recomienda la utilización profiláctica ni a largo plazo de antibióticos tópicos y orales sin criterios de infección, es necesario buscar medidas para disminuir el riesgo de infección en pacientes con UVC.

Los estudios *in vitro* previos han reportado resultados contradictorios sobre las propiedades antimicrobianas de diversos anestésicos halogenados incluyendo el sevoflurano<sup>192-198,202</sup>. Se ha hipotetizado el efecto bactericida del sevoflurano por acción tóxica directa sobre la membrana celular de bacterias tanto sensibles como multirresistentes, lo que puede aumentar la sensibilidad al antibiótico convencional produciendo un efecto sinérgico<sup>196-198</sup>.

En nuestro trabajo se obtuvo la curación de la infección por SARM de los 2 pacientes con UVC tras 4 semanas de tratamiento con sevoflurano tópico sin el uso de un antibiótico convencional. Por otra parte, el único paciente con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente no presentó modificación del resultado del cultivo tras 4 semanas de tratamiento con sevoflurano y sin antibiótico sistémico.

Nuestra muestra de pacientes con UVC infectadas es pequeña y no se pueden extraer conclusiones claras ni extrapolables al resto de pacientes con dicha patología. Sin embargo, nos llama la atención la resolución de la infección por SARM sin el uso de un antibiótico sistémico o tópico. También se han reportado previamente casos de heridas infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente tratadas exclusivamente con sevoflurano tópico<sup>308,313</sup>.

Consideramos que el sevoflurano tópico aplicado en curas sucesivas tiene una capacidad antibacteriana en algunos pacientes con un mecanismo de acción desconocido. Atribuimos su capacidad antimicrobiana a la obtención de un procedimiento de cura más profundo y completo dejando una herida más limpia, con menos fibrina y tejido necrótico. Esto disminuye la colonización bacteriana y por tanto el riesgo infeccioso, el mal olor y la exudación.

Para el tratamiento de la infección de una ulceración ya diagnosticada, el sevoflurano tópico en monoterapia puede tener una capacidad antibacteriana que reduzca o elimine la infección de cepas sensibles y multirresistentes. Sugerimos que este medicamento puede ayudar a la curación de la infección con el uso simultáneo de los antibióticos convencionales.

En úlceras sobreinfectadas con bacterias multirresistentes refractarias a antibióticos comunes, el sevoflurano puede ser una alternativa terapéutica útil. No conocemos el mecanismo de acción por el que el sevoflurano pueda tener actividad bactericida in vivo, pero puede llevarse a cabo por una acción directa sobre la membrana celular que provoque la muerte de la bacteria por alteración de la permeabilidad celular o un aumento de la sensibilidad al antibiótico que aumente su eficacia mediante un efecto sinérgico.

**Podemos afirmar que el sevoflurano permite una cura más completa y eficaz en UVC dolorosas, reduciendo el riesgo de contaminación e infección. Puede tener actividad antibacteriana por un mecanismo de acción desconocido, ayudando a curar la infección solo o con el uso concomitante de antibióticos convencionales por una acción sinérgica.**

## **6.8.- SEGURIDAD**

El sevoflurano administrado por vía inhalada presenta un perfil de seguridad excelente, pudiendo usarse en cardiópatas, obesos, embarazadas y pacientes con deterioro de la función renal y hepática. La mayoría de los efectos adversos del sevoflurano son transitorios y de carácter leve-moderado. Las principales reacciones adversas son la depresión cardiorrespiratoria y neurológica dosis-dependiente.

Apenas existen en la literatura datos de seguridad de la administración tópica del sevoflurano en pacientes<sup>305-315</sup>. Nuestro trabajo aporta el estudio de mayor número de casos analizando en detalle los eventos adversos locales y sistémicos del sevoflurano tópico.

### **6.8.1.- Efectos adversos locales**

Los efectos adversos locales con la utilización de sevoflurano tópico son leves y transitorios, siendo los más frecuentes la aparición de prurito y eritema en los bordes de la herida y la sensación de irritación, quemazón, calor y/o ardor tanto en la úlcera como en la piel sana perilesional. Al igual que en nuestro trabajo, en las publicaciones recientes también se describe la aparición de irritación pruriginosa y eritema leves en la piel sana periulcero<sup>305-315</sup>.

Estas reacciones adversas pueden advertirse tanto en el momento de aplicación, como en los minutos u horas posteriores a su uso, pudiendo observarse también tras 48 horas de la utilización del medicamento. Estos resultados son más frecuentes en los primeros 5-10 minutos del empleo del fármaco y suelen atenuarse con las horas posteriores.

El eritema, el prurito y la irritación pueden aparecer con las aplicaciones siguientes de sevoflurano en las curas sucesivas, sin predecir qué factores son agravantes o atenuantes. La dermatitis de contacto irritativa secundaria al sevoflurano es infrecuente y si ésta se produce sería conveniente su abordaje con emolientes y/o corticoides tópicos de potencia media según la intensidad. Hasta el momento no ha

sido descrita la sensibilización al sevoflurano por vía tópica ni tampoco ha sido objetivada en nuestros resultados.

Estos efectos adversos excepcionalmente pueden causar el abandono del sevoflurano, no habiéndose reportado ningún caso de cese de su uso tópico por reacciones adversas. La percepción de la calidad de la atención recibida no se merma con estos eventos adversos locales.

Estas consecuencias no suelen requerir tratamiento y se resuelven espontáneamente, en ocasiones precisan de emolientes en los bordes periféricos de la herida para su resolución, y raramente se requieren corticoides tópicos de potencia media alrededor de la úlcera para su cese.

Con las medidas llevadas a cabo durante el procedimiento de curación se reducen considerablemente estos eventos adversos pero no pueden eliminarse por completo. Recomendamos la irrigación directa con sevoflurano, mediante una jeringa menor de 10 mL y una aguja de tamaño entre 25-30 G, sólo en el lecho de la herida evitando que se derrame en los bordes de piel sana mediante la aplicación de gasas estériles.

**Podemos concluir que el sevoflurano puede desencadenar principalmente eritema irritativo y prurito en la periferia de la úlcera y sensación de calor en la herida de características leve-moderadas y autolimitadas, precisando en ocasiones tratamiento con emolientes.**

#### **6.8.2.- Efectos adversos sistémicos**

La utilización del sevoflurano por vía tópica en úlceras no presenta reacciones adversas sistémicas objetivables. En los casos previamente publicados, tampoco se han descrito efectos adversos sistémicos.

No se ha detectado repercusión hemodinámica en nuestros pacientes. No produce depresión cardiovascular, respiratoria ni neurológica en el paciente tras medición de la frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno y



ausencia de sintomatología subjetiva. Tampoco causa toxicidad sistémica dependiente de dosis. No se han detectado reacciones cutáneas a distancia del lugar de aplicación.

Al utilizar aproximadamente una cantidad escasa de líquido de 1 mL/cm<sup>2</sup> en UVC con compromiso circulatorio local, sugerimos que la ausencia de efectos nocivos se deba a una absorción sistémica escasa o nula, lenta e incompleta del sevoflurano. No hay estudios acerca de los niveles de sevoflurano detectados en suero en pacientes que han recibido tratamiento con este medicamento. Por esta razón, desconocemos los niveles séricos que puede alcanzar y sus consecuencias físicas a nivel sistémico.

El sevoflurano tópico según nuestra experiencia puede ser una alternativa terapéutica analgésica para úlceras de distinta etiología a la venosa con un perfil de seguridad similar. Sin embargo, hacen falta series de casos y estudios con mayor evidencia científica que demuestren su eficacia y seguridad.

Con respecto al riesgo ambiental al trabajar con sevoflurano tópico en heridas dolorosas, este fármaco puede provocar principalmente malestar general, mareo, náuseas y cefalea de características leve-moderadas y autolimitadas si se utiliza incorrectamente por la contaminación secundaria a la vaporización del producto. La exposición aumenta cuanto menor es la distancia de la vía aérea del profesional al lugar de aplicación. No se han reportado reacciones adversas graves en el personal sanitario al utilizar este medicamento por vía tópica. Por este motivo, recomendamos el uso del producto según el protocolo empleado en nuestro servicio, minimizando la posibilidad de aparición de signos o síntomas clínicos en los individuos que lo utilizan, sin poder eliminar por completo el riesgo.

Proponemos al sevoflurano tópico como un método analgésico alternativo menos invasivo y agresivo que otros procedimientos llevados a cabo en condiciones de dolor insoportable durante la curación como las infiltraciones medulares, la anestesia locorregional y la sedación general. A diferencia de los tratamientos analgésicos convencionales, principalmente AINES, metamizol y opiáceos, el sevoflurano no desencadena efectos adversos graves que aumenten la morbimortalidad de los pacientes.

**Podemos sostener que el sevoflurano tópico utilizado para el tratamiento del dolor en UVC tiene un perfil de seguridad favorable con un balance riesgo-beneficio muy positivo para el paciente y el profesional sanitario. No presenta toxicidad sistémica ni sensibilización. El riesgo de exposición ambiental en trabajadores sanitarios es bajo, pudiendo minimizarse de manera relevante con las medidas de ventilación apropiadas recomendadas.**

## **6.9.- COSTE SANITARIO**

Actualmente las UVC constituyen un problema de salud pública por su impacto epidemiológico, físico, psicológico, económico y social. Las complicaciones, los tratamientos y la atención sanitaria global derivada de las UVC ocasionan un coste económico desmesuradamente elevado.

El sevoflurano tópico, utilizado previamente en las curas, puede reducir los tiempos de curación, los períodos de espera entre pacientes, las quejas y reclamaciones, las listas de espera, el número de pacientes vistos diariamente, el tiempo asistencial consumido por paciente, el número de visitas al especialista, las hospitalizaciones, las infecciones locales, el uso de otros fármacos o métodos analgésicos y sus complicaciones médicas relacionadas, la necesidad de ayuda de personal de auxiliar, enfermería o médico para proceder a la cura, la pérdida o abstención laboral, la dedicación a las actividades sociales, familiares, domésticas o recreativas de los pacientes. También se produce un aumento de la satisfacción global del paciente y sus familiares, una mejora de la calidad de vida, la capacidad funcional de los pacientes y de las dimensiones físicas, psicológicas y sociales que influyen secundariamente en un menor gasto económico.

El sevoflurano supone una alternativa tópica para el abordaje del dolor más barata que la crema EMLA<sup>®</sup>. El sevoflurano tiene un contenido de 250 mL de líquido y utilizando una cantidad media aproximada de 5 mL por cura, permite un uso del producto en 50 curas. Consigue tratar a un mayor número de pacientes con UVC dolorosas al día, reduciendo el uso de otros métodos analgésicos, el tiempo asistencial por paciente, los períodos de tiempo entre pacientes y las listas de espera.

**Podemos avalar que el sevoflurano tópico previo a la curación es una medida coste-efectiva que reduce globalmente el gasto sanitario por disminución de las complicaciones médicas, otros métodos analgésicos, la asistencia médica, tiempo de curación, períodos de espera, y mejoría de los aspectos físicos, psíquicos y sociales.**

## 7.- CONCLUSIONES

1. El sevoflurano tópico representa una alternativa terapéutica efectiva, sencilla y segura para el abordaje del dolor asociado a la cura en pacientes con UVC.
2. Alcanza una analgesia de calidad suficiente y adecuada, permitiendo la realización de una cura más completa, profunda, eficaz y rápida.
3. Consigue un efecto analgésico intenso, rápido y duradero, sin fenómeno de tolerancia y con un mecanismo de acción desconocido.
4. Disminuye considerablemente la puntuación de la EVA durante la cura, permitiendo el desbridamiento quirúrgico de la herida.
5. Reduce o evita la utilización de otros fármacos analgésicos convencionales, consiguiendo una merma de la morbilidad, hospitalizaciones y gasto sanitario causada por estas terapias.
6. Puede constituir un método analgésico más coste-efectivo que la crema EMLA<sup>®</sup> y otros tratamientos tópicos, con mayor rapidez de acción y duración del efecto.
7. Aumenta el grado de satisfacción global del paciente durante la cura, genera una mayor aceptación del procedimiento, ofrece una mejor calidad asistencial sanitaria, incrementa la adherencia al tratamiento y fomenta su uso para otros pacientes con UVC.
8. Mejora la calidad de vida y el descanso nocturno, regenerando las dimensiones física, psicológica, social, familiar, laboral, espiritual y económica del paciente. Favorece una mejor relación con los profesionales sanitarios.
9. Potencia progresivamente la capacidad funcional de los pacientes.

10. Posee un efecto cicatrizante de mecanismo de acción desconocido, disminuyendo el período de curación, el número de curas necesarias y las visitas al especialista.
11. Rebaja el gasto sanitario, el tiempo asistencial médico dedicado y los períodos de espera entre pacientes.
12. Puede tener un efecto antibacteriano por un mecanismo de acción desconocido.
13. Puede causar reacciones cutáneas locales leves y autolimitadas que no limitan la calidad de la atención recibida.
14. Presenta un perfil de seguridad y un balance riesgo-beneficio muy favorable.
15. No muestra toxicidad sistémica ni potencial de sensibilización, con un mínimo riesgo de exposición ambiental en profesionales sanitarios.
16. En definitiva, el sevoflurano tópico constituye una alternativa terapéutica útil, sencilla, inocua, efectiva y segura para el abordaje del dolor previo a la curación de UVC. Presenta un efecto epitelizante y un efecto analgésico rápido, intenso y duradero. Mejora la calidad de vida, la capacidad funcional y el grado de satisfacción de los pacientes. Sin embargo, sería conveniente la realización de nuevos trabajos y ensayos clínicos con mayor evidencia clínica en seres humanos que demuestren estos resultados para aplicarlo en UVC y su extrapolación a otras heridas de diversa etiología.

## 8.- ANEXOS

### ANEXO I: ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

- Tras el procedimiento, ¿cómo calificaría el dolor que sufrió?:

No tuvo dolor.

Dolor leve.

Dolor moderado.

Mucho dolor.

Dolor insoportable.

- ¿Recomendaría el procedimiento recibido con sevoflurano?:

Sin duda.

Con reservas.

Nunca.

- Grado de satisfacción con el procedimiento recibido:

Muy buena.

Buena.

Regular.

Mala.

- ¿Cómo fue este procedimiento con respecto a las curas previamente realizadas?:

Mucho mejor.

Algo mejor.

Igual.

Peor.

## ANEXO II: ÍNDICE DE CALIDAD VIDA ADAPTADO A UVC (CCVUQ)<sup>214</sup>.

### 1. La úlcera me duele:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

### 2. Tener úlceras en la pierna me impide:

#### a) Quedar con amigos y familiares:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

#### b) Ir de vacaciones:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

#### c) Practicar mis hobbies-aficiones:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

#### d) Utilizar el transporte público (autobús, metro, taxi):

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

### 3. Indique su grado de acuerdo o de desacuerdo con las siguientes afirmaciones sobre la úlcera:

#### a) La úlcera me ha vuelto más torpe o me ha vuelto más inútil:

Totalmente de acuerdo	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
5	4	3	2	1



b) La úlcera afecta negativamente a mis relaciones personales:

Totalmente de acuerdo	de	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente desacuerdo	en
5		4	3	2	1	

c) Que la úlcera supure-exude es un problema para mí:

Totalmente de acuerdo	de	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente desacuerdo	en
5		4	3	2	1	

d) Paso mucho tiempo pensando en mi úlcera:

Totalmente de acuerdo	de	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente desacuerdo	en
5		4	3	2	1	

e) Me preocupa que la úlcera no se cure nunca:

Totalmente de acuerdo	de	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente desacuerdo	en
5		4	3	2	1	

f) Estoy harto/a de la cantidad de tiempo que supone tratar la úlcera:

Totalmente de acuerdo	de	De acuerdo	No lo sé	En desacuerdo	Totalmente desacuerdo	en
5		4	3	2	1	

4. Me incomoda la apariencia de mis piernas debido a la úlcera y/o los apósitos-vendajes:

Por supuesto que no	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre
1	2	3	4

5. Mi úlcera me impide realizar (llevar a cabo) las siguientes tareas domésticas o cotidianas:

a) Cocinar:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

b) Limpiar:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

c) Hacer la compra:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

d) Arreglar el jardín:

Nunca	Pocas veces	En algunas ocasiones	En bastantes ocasiones	Siempre
1	2	3	4	5

6. Me encuentro deprimido debido a la/s úlcera/s de mi/s pierna/s:

Nunca	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre
1	2	3	4

7. Por favor, indique en qué medida le resultan problemáticos los siguientes factores relacionados con los apósitos-vendajes de su pierna:

a) Lo aparatoso/s que es/son (en términos de grosor, volumen, etc.):

Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1

b) Su apariencia:

Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1

c) Su influencia en la ropa que llevo o en mi forma de vestir:

Un problema enorme	Un gran problema	Un problema moderado	Un pequeño problema	Ningún problema
5	4	3	2	1

8. La úlcera hace que me resulte difícil caminar:

Nunca	En algunas ocasiones	A menudo	Siempre
1	2	3	4

Puntuación total: ..... puntos. (21-102 puntos).

## ANEXO III: ÍNDICE DE BARTHEL. <sup>259</sup>

### 1. Comer

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona

### 2. Bañarse/Ducharse

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera, o permaneciendo de pie y aplicando la esponja sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión

### 3. Vestirse

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo braguero, corsé, etc) sin ayuda
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente	

### 4. Aseo personal

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda

### 5. Uso del retrete

10	Independiente	Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor

## 6. Trasladarse entre la silla y la cama

15	Independiente	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoya pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

## 7. Desplazarse

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérsela y quitársela sólo
10	Necesita ayuda	Supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas	En 50 metros debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblas esquinas solo
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro

## 8. Subir y bajar escaleras

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar ( bastón, muletas, etc) y el pasamanos
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor)

## 9. Control de heces

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro

## 10. Control de orina

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse

Puntuación Total: 0-100 puntos.

Dependencia total: 0-20 puntos. Dependencia grave: 21-60 puntos. Dependencia moderada: 61-90 puntos. Dependencia leve: 91-99 puntos. Independencia: 100 puntos.

## ANEXO IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE USO COMPASIVO.



### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTOS DE USO COMPASIVO

#### DATOS DEL PACIENTE

D/Dº:.....con  
 domicilio en: .....  
 CP:.....Localidad:.....Provincia:.....

#### DATOS DEL MÉDICO:

Que he sido informado/a por mi médico el Dr: .....

#### DATOS DEL MEDICAMENTO

Que necesito ser tratado/a con el siguiente medicamento: .....

A dosis de:.....

Para la siguiente situación clínica: .....

Así mismo he sido informado de los posibles efectos adversos de este medicamento que son : .....

#### DECLARACIONES Y

**DECLARO** que se me ha explicado la naturaleza y el propósito del tratamiento que voy a recibir.

**ESTOY SATISFECHO/A** con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído convenientes, y me han aclarado todas las dudas planteadas, habiéndose discutido conmigo, los riesgos, beneficios, alternativas y limitaciones del tratamiento.

**HE COMPRENDIDO QUE** el medicamento no ha sido aprobado para el tratamiento de mi situación clínica. A pesar de ello **doy mi consentimiento** para que me apliquen el tratamiento durante el tiempo propuesto y la pauta utilizada habitualmente para esta indicación, pudiendo en todo momento retirarme del tratamiento voluntariamente.

Leganés, a ..... de .....de .....

Nº de colegiado:

DNI:

FIRMA DEL MEDICO  
 DEL PACIENTE

FIRMA

## ANEXO V: COMITÉ DE ÉTICA



Dña. Ana López Martín, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Estudio Observacional con título:

*"Valoración del dolor con la administración de sevoflurano tópico previo a la curación de úlcera venosa crónica"*

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité ha valorado la propuesta del estudio del investigador y acepta en su reunión de fecha 22 de febrero de 2017, que dicho proyecto de investigación sea llevado a cabo por el Dr. Adrián Imbernón Moya, del servicio de Dermatología, en el Hospital Universitario Severo Ochoa, como investigador principal.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre.

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. Adolfo Ramos Luengo	Presidente, adjunto del Servicio de Anestesiología
D. Carlos González Juárez	Vicepresidente, adjunto de Psiquiatría
Dña. Ana López Martín	Secretaria Técnica, adjunta del servicio de Oncología.
Dña. Amparo Lucena Campillo	Vocal, adjunta del servicio de Farmacia
Dña. Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y áreas específicas.
D. Daniel Ordorica Rubiano	Vocal, enfermero, Especialista en Geriatria.
Dña. Isabel Herranz Lama Noriega	Vocal lego, Lda. en Derecho, Especialista en Derecho Sanitario.
Dña. Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga clínica
Dña. Mª Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de atención primaria.
Dña. Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIC

Lo que firmo en Leganés a 2 de marzo de 2017







## 9.- ABREVIATURAS

A:

- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.
- AMPA: Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropionato.

C:

- CEAP: Clasificación de enfermedad venosa según características clínicas, etiológicas, anatómicas y patológicas.
- CAM: Concentración alveolar mínima.
- CV: Calidad de vida.
- CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.
- CCVUQ : Charing Cross Venous Leg Ulcer Questionnaire.
- CRD: Cuaderno de recogida de datos.
- CEIC: Comité ético de investigación clínica.

E:

- EVC: Enfermedad venosa crónica.
- EEUU: Estados Unidos.
- EVA: Escala visual analógica.

F:

- FDA: Food and Drug Administration.
- FC: Frecuencia cardíaca.

G:

- GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.
- GABAA: Ácido Gamma-Amino-Butírico tipo A.

H:

- 5-HT<sub>3</sub> : 5-Hidroxitriptamina tipo 3.

I:

- IVC: Insuficiencia venosa crónica.
- IC: Intervalo de confianza.
- ITB: Índice tobillo-brazo.
- IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

N:

- NMDA: N-Metil-D-Aspartato.

P:

- ppm: Partes por millón.

R:

- RR: Riesgo Relativo.

S:

- SNC: Sistema Nervioso Central
- SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno.
- SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

T:

- TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.
- TGF-Bet $\alpha$ 1: Factor de crecimiento transformante beta 1.

U:

- UV: Úlcera venosa.
- UVC: Úlcera venosa crónica.
- UC: Úlcera cutánea.

V:

- VLA-ED: Valor límite ambiental de exposición diaria.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

# 10.- RESUMEN

## TÍTULO

VALORACIÓN DEL DOLOR, SATISFACCIÓN, IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y CAPACIDAD FUNCIONAL CON LA ADMINISTRACIÓN DE SEVOFLURANO TÓPICO PREVIO A LA CURACIÓN DE ÚLCERA VENOSA CRÓNICA.

## INTRODUCCIÓN

Las UVC constituyen una patología muy común con un gran impacto económico y epidemiológico, y con repercusión significativa en la calidad de vida del paciente. El ochenta y cinco por ciento de las úlceras crónicas de etiología mixta o venosa son dolorosas con un valor medio de EVA de 4,6 puntos (rango 1-10 puntos). El dolor crónico es la principal causa de discapacidad en la población adulta. El dolor generalmente causa trastornos del sueño, limitaciones de movilidad, cambios de humor, mayor dificultad para la cura, peor adherencia al tratamiento y problemas de cicatrización. Las UVC habitualmente crean dificultades en la relación entre pacientes y profesionales sanitarios.

Las UVC por lo general producen dolor en reposo. El dolor aumenta con la limpieza, los desbridamientos quirúrgicos y los cambios de apósito. La puntuación EVA mayor o igual a 4 indica dolor significativo y mal controlado.

Los pacientes requieren un enfoque terapéutico multidisciplinar. Un control analgésico apropiado es fundamental. Los tratamientos para el dolor más comúnmente utilizados son los analgésicos orales (antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, metamizol, tramadol, pregabalina, gabapentina y opioides) y cremas anestésicas tópicas como la lidocaína o la prilocaína. Estos fármacos pueden originar múltiples efectos adversos y complicaciones médicas secundarias dependiendo del medicamento utilizado y las características del paciente.

El sevoflurano es un agente anestésico halogenado con un perfil de seguridad adecuado, utilizado mediante inhalación para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en la cirugía ambulatoria y hospitalaria. Se ha descrito su eficacia en escasos casos clínicos como un anestésico tópico en úlceras cutáneas de miembros inferiores.

## **OBJETIVOS**

Describir la eficacia y la seguridad del sevoflurano tópico como tratamiento del dolor en UVC. Evaluar su efecto analgésico, cicatrizante y antibacteriano. Analizar su impacto en los tratamientos analgésicos, la calidad de vida, la capacidad funcional y el gasto sanitario.

## **METODOLOGÍA**

Presentamos un estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de treinta casos. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años con UVC dolorosa con una puntuación EVA mayor o igual a 4 puntos. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes para el uso compasivo y fuera de indicación de sevoflurano tópico para úlceras dolorosas en los miembros inferiores. El medicamento y el protocolo de estudio fueron aprobados por el Comité de Farmacia y el Comité de Ética del Hospital, respectivamente. Se excluyeron pacientes hospitalizados, con ulceración de otra etiología, arteriosclerosis generalizada, deterioro cognitivo o dolor por otra causa.

Se realizaron curas con sevoflurano tópico cada 2 días durante un período de 1 mes. Se valoraron la puntuación EVA, la calidad de la analgesia, la duración en horas y el tiempo de latencia del efecto analgésico, los fármacos analgésicos, el proceso de cicatrización, el grado de satisfacción con la limpieza, la calidad de vida relacionada con la UVC y la capacidad funcional de los pacientes. Comparamos los resultados de las curas realizadas previa e inicialmente sin sevoflurano y las curas posteriores con sevoflurano en la primera, segunda, séptima y duodécima limpieza. También se analizó la capacidad antibacteriana y el perfil de seguridad del sevoflurano.

El tratamiento consistió en la limpieza con suero fisiológico e irrigación de la úlcera con 1 mL de sevoflurano líquido por cada  $\text{cm}^2$  de tamaño de herida, sin exceder los bordes de piel sana. El tiempo de latencia para alcanzar el efecto analgésico varió entre 2 a 10 minutos y posteriormente se realizó la limpieza rutinaria habitual de la ulceración.

## RESULTADOS

El estudio consistió en 30 pacientes, siendo 20 mujeres (66,7%) y 10 varones (33,3%). La edad de los pacientes varió de 66 a 90 años ( $76 \pm 6$  años). Las mujeres fueron mayores ( $78,3 \pm 6$  años) que los hombres ( $71,3 \pm 3,2$  años). De los 30 pacientes, 13 (43,3%) presentaban dislipemia, 25 (83,3%) hipertensión arterial, 7 (23,3%) obesidad y ningún paciente síndrome metabólico. Las úlceras se localizaban en 16 pacientes (53,3%) en la pierna derecha y en 14 pacientes (46,7%) en la pierna izquierda con localización diversa. Las UVC tenían un tiempo de evolución variable entre 4 y 24 meses ( $10 \pm 5,3$  meses).

El dolor durante la cura fue intenso con una EVA media de  $8,8 \pm 1,3$  puntos en la limpieza previa y la limpieza inicial sin sevoflurano. El dolor disminuyó con las limpiezas posteriores con sevoflurano hasta llegar a un valor mínimo en la 12ª limpieza con una EVA media de  $0,8 \pm 1$  puntos. El tiempo de latencia varió entre 2 y 7 minutos ( $3,9 \pm 1,5$  minutos). La duración del efecto analgésico osciló entre 8 y 18 horas ( $12 \pm 2,9$  horas). La duración del efecto analgésico fue similar para cada paciente específico a lo largo de todas las curas con sevoflurano.

El grado de satisfacción del paciente fue similar para las limpiezas previa e inicial sin sevoflurano, mostrando la mayoría de los pacientes un grado de satisfacción malo. Desde la primera limpieza con sevoflurano, el grado de satisfacción mejoró, desapareciendo el grado malo. Desde la segunda limpieza con sevoflurano, todos los pacientes obtuvieron un grado de satisfacción bueno o muy bueno, siendo muy bueno para todos los pacientes desde la 7ª limpieza con sevoflurano.

Tras el uso de sevoflurano hubo una mejoría progresiva de la calidad de vida (CCVUQ) y del índice de Barthel.

A partir de la séptima limpieza con sevoflurano, se obtuvo una disminución progresiva del tamaño de las úlceras en todos los pacientes. Los principales efectos adversos locales fueron leves y transitorios, incluyendo la sensación de calor, el prurito y el eritema. No hubo efectos adversos sistémicos.

Dos pacientes con infección por SARM presentaron una mejoría progresiva del aspecto de la herida con cultivo negativo al final del tratamiento con sevoflurano.

## CONCLUSIONES

1. El sevoflurano tópico constituye una alternativa terapéutica efectiva y segura para UVC dolorosas. Alcanza una analgesia suficiente y adecuada que permite una limpieza más completa, eficiente y rápida.
2. Obtiene un efecto analgésico intenso, rápido y duradero sin tolerancia.
3. Disminuye la puntuación EVA durante la limpieza, permitiendo el desbridamiento quirúrgico de la úlcera.
4. Tiene un perfil de seguridad favorable.
5. Puede causar efectos adversos locales leves y autolimitados. No muestra toxicidad sistémica o potencial de sensibilización con un mínimo riesgo de exposición ambiental en profesionales sanitarios.
6. Aumenta la satisfacción y tolerancia global durante la limpieza.
7. Disminuye o evita el uso de otros analgésicos convencionales, que permite reducir la morbilidad, la hospitalización y el gasto sanitario.
8. Mejora la cicatrización de las heridas posiblemente debidas a un efecto vasodilatador, antiinflamatorio y analgésico.
9. El sevoflurano tópico puede tener una actividad antibacteriana para cepas sensibles y resistentes. Puede ser una alternativa novedosa y útil en heridas infectadas con bacterias resistentes a múltiples fármacos.

# 11.- SUMMARY

## TITLE

ASSESSMENT OF PAIN, SATISFACTION, QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL CAPACITY WITH THE ADMINISTRATION OF TOPICAL SEVOFLURANE PRIOR TO THE CLEANING OF CHRONIC VENOUS ULCER.

## INTRODUCTION

Chronic venous ulcers are a very common disease with high health expenditure and epidemiological impact, as well as a significant repercussion on patient's quality of life. Eighty five percent of venous or mixed aetiology chronic ulcers are painful with a visual analog scale mean of 4.6 (range 1-10 points). Chronic pain is the leading cause of disability in the adult population. Pain usually causes sleep disturbances, mobility limitations, bad mood, greater difficulty in cleaning, worse adherence to treatment and impaired healing. Chronic venous ulcers usually create relationship problems between patients and sanitary professionals.

Chronic venous ulcers usually induce severe pain at rest. Pain increases with cleanings, debridement and dressing changes. Visual analog scale punctuation greater than or equal to 4 indicates significant and poorly controlled pain.

Patients require a multidisciplinary therapeutic approach. An appropriate analgesic control is essential. The most commonly therapeutic drugs are oral analgesics (non steroids antiinflammatory drugs, acetaminophen, metamizole, tramadol, pregabalin, gabapentin and opioids) and topical anaesthetic creams, such as lidocaine or prilocaine. These therapies may induce several adverse effects and complications depending on the drug used and the characteristics of the patient.



Sevoflurane is an inhaled halogenated anaesthetic agent with an adequate safety profile, used for induction and maintenance of general anaesthesia in hospital and ambulatory surgery. Its efficacy has been reported in a few case reports as a topical anaesthetic in leg ulcers.

## **OBJECTIVES**

Report the efficacy and safety of topical sevoflurane as a treatment for pain in chronic venous ulcers. Assess its analgesic, healing and antibacterial effect. See its impact on analgesic drugs, quality of life, functional capacity and health expenditure.

## **METHODOLOGY**

We present a descriptive and retrospective study of a series of thirty cases. Patients over 65 years of age with painful chronic venous ulcers expressed by a visual analog scale score equal to or greater than four points were included. Written consents were obtained from patients for the off-label use of topical sevoflurane for painful leg ulcers. The drug and the study protocol were approved by a Pharmacy Committee and our Hospital Ethics Committee respectively. We excluded hospitalized patients, ulceration of any other cause, generalized arteriosclerosis, cognitive impairment or pain for another cause.

Cleaning visits with sevoflurane every 2 days for a period of 1 month were scheduled. We measured visual analog scale, quality of analgesia, duration in hours, the latency time of the analgesic effect, analgesic drugs, healing process, degree of satisfaction with the cleaning, quality of life related to chronic venous ulcers and functional capacity of patients. We compared the results of the previous and initial cleanings without sevoflurane and subsequent treatments with sevoflurane in the first, second, seventh and twelfth cleanings. We also checked the antibacterial capacity and safety profile of sevoflurane.

Treatment consisted of cleaning initially with a saline solution and irrigating the ulcer with 1 mL of liquid sevoflurane every  $\text{cm}^2$  wound size without exceeding

the edges of healthy skin. The latency time is from 2 to 10 minutes normally. After that, the usual routine cleaning of the ulceration was performed.

## RESULTS

The study consisted of 30 patients, being 20 women (66.7%) and 10 men (33.3%). The age of the patients varied from 66 to 90 years ( $76 \pm 6$  years). Women were older ( $78.3 \pm 6$  years) than men ( $71.3 \pm 3.2$  years). From the 30 patients, 13 (43.3%) showed dyslipidaemia, 25 (83.3%) hypertension, 7 (23.3%) obesity and nobody had metabolic syndrome. Sixteen patients (53.3%) showed the ulcer on the right leg and 14 (46.7%) on the left leg with diverse locations. Ulcer time evolution varied from 4 to 24 months ( $10 \pm 5.3$  months).

Pain during the cleaning was  $8.8 \pm 1.3$  points in the previous and the initial cleanings without sevoflurane. Pain decreased with the subsequent cleaning till a minimum value in the 12<sup>th</sup> cleaning with a mean visual analog scale of  $0.8 \pm 1$  point. A variable latency time was found between 2 and 7 minutes ( $3.9 \pm 1.5$  minutes). The mean analgesic lasting varied between 8 to 18 hours ( $12 \pm 2.9$  hours). Lasting of analgesic effect was always the same for each patient throughout all the cleanings.

The patient satisfaction degree was the same for the previous and initial cleanings without sevoflurane, with most of the patients showing a bad degree. From the first cleaning with sevoflurane, the satisfaction degree improved, disappearing the bad degree. From the second cleaning with sevoflurane, all the patients scored a good or very good satisfaction degree, being very good for all the patients from the 7<sup>th</sup> cleaning.

Following the use of sevoflurane there was a progressive improvement of the quality of life (CCVUQ) and Barthel index.

From the 7<sup>th</sup> cleaning with sevoflurane a progressive decrease of the size was obtained in all the patients. The main local adverse effects were mild and transient including hot sensation, pruritus and erythema. No systemic adverse effects were detected.

Two patients with infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* showed progressive improvement with negative culture at the end of the treatment.

## CONCLUSIONS

1. Topical sevoflurane constitutes an effective and safety therapeutic alternative to treat pain in patients with chronic venous ulcers before cleaning. It reaches a sufficient and adequate analgesia allowing a more complete, efficient and quick cleaning.
2. It gets an intense, fast and long lasting analgesic effect without tolerance phenomenon.
3. It considerably diminishes the visual analog scale score during the cleaning, allowing the surgical debridement of the ulcer.
4. It has a favorable risk-benefit balance.
5. It can cause mild and self-limited local cutaneous reactions. It shows no systemic toxicity or sensitization potential with a minimum environmental exposure risk in sanitary professionals.
6. It increases the patient's global satisfaction and tolerance during the cleaning.
7. It decreases or avoids the use of other conventional analgesic drugs allowing a reduction of morbidity, mortality, hospital admittance and health costs.
8. It improves healing of wounds possibly explained by a vasodilator, anti-inflammatory and analgesic effect.
9. We consider that topical sevoflurane may have an antibacterial activity for sensitive and resistant strains. It may be a novel and useful therapeutic alternative in wounds infected with multi-drug-resistant bacteria.

# 11.- BIBLIOGRAFÍA

1. Furtado de Medeiros CA. Varicose vein surgery: history and evolution. *J Vasc Bras* 2006; 5(4): 295-302.
2. Chaparro R, Álvarez de los Heros F, Novo García E. Perspectiva histórica en el abordaje de las úlceras y heridas como problemas de salud pública. El manejo tradicional y su relación con la medicina moderna. *Piel* 2003; 18(3): 111-7.
3. Latorre A. El tratamiento de la úlcera venosa: un tratamiento integral. *Rev Col Cir Vasc* 2009; 4(1): 34-40.
4. Bonadeo P. Le ulcere alle gambe nella storia della medicina HELIOS. *Aggiornamenti in Wound Care* 1999; 5(2): 4-12.
5. Defty C, Gach JE. The understanding of venous leg ulcers: a historical perspective. *Br J Dermatol* 2009; 161(1): 72.
6. Téllez de Peralta G, editor. *Tratado de Cirugía Cardiovascular*. Madrid: Díaz de Santos; 1998.
7. Negus D, editor. *Leg Ulcers: A Practical Approach to Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1995.
8. Illing KA, Rhodes JM, DeWeese J. Venous and lymphatic disease: a historical review. En: Gloviczki P, Dalsing MC, Eklof B, Moneta GL, Wakefield TW, editors. *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2009. p.3-12.
9. Tavizón ROE, Alonzo-Romero PL. Algunos aspectos clínico-patológicos de la úlcera de pierna. *Dermatol Rev Mex* 2009; 53(2): 80-91.
10. Criqui MH, Jamosmos M, Fronek A, Denenberg JO, Langer RD, Bergan J, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158(5): 448-56.
11. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995; 21(4): 635-45.
12. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 488-98.

13. Velasco M. Diagnostic and treatment of leg ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(10): 780-90.
14. Moloney MC, Grace P. Understanding the underlying causes of chronic leg ulceration. *J Wound Care* 2004; 13(6): 215-8.
15. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery ® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2014; 60(2) :3-59.
16. Brittenden J, Baker P, Bray J, Coull A, Gibson-Smith B, Hamza-Mohamed F. Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland 2010.
17. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008; 23(3): 103-11.
18. Rueda J, Torra JE, Martinez F, Verdú J, Soldevilla JJ, Roche E, et al. Primer estudio nacional de prevalencia de úlceras de pierna en España. *Gerokomos* 2004; 15: 230-47.
19. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3): 381-6.
20. Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad Inferior. CONUEI 2009. España: EdiKaMed, S. L.
21. O'Brien JF, Grace PA, Perry IJ, Burke PE. Prevalence and aetiology of leg ulcers in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000; 169(2): 110-2.
22. Morales-Gordillo V. Úlceras crónicas en los miembros inferiores. Úlceras venosas. *Piel* 2008; 23(4): 195-7.
23. Abbade LP, Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44(6): 449-56.
24. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3): 401-21.
25. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 2005; 41(4): 719-24.

26. Kelechi TJ, Johnson JJ, Yates S. Chronic venous disease and venous leg ulcers: An evidence-based update. *J Vasc Nurs* 2015; 33(2): 36-46.
27. Takase S, Pascarella L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW. Hypertension-induced venous valve remodeling. *J Vasc Surg* 2004; 39(6): 1329-34.
28. Pascarella L, Penn A, Schmid-Schönbein GW. Venous hypertension and the inflammatory cascade: major manifestations and trigger mechanisms. *Angiology* 2005; 56(1): 3-10.
29. Kirsner RS, Vivas AC. Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol* 2015; 173(2): 379-90.
30. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Kern P, Fabiani JN, Verbeuren TJ, et al. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res* 2001; 38(6): 560-8.
31. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49(4): 326-32.
32. Charles CA, Romanelli P, Martinez ZB, Ma F, Roberts B, Kirsner RS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in nonhealing venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(6): 951-5.
33. Lázaro-Ochaita P, Longo-Imedio I. Tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. *Piel* 2001; 16: 213-9.
34. Abbade LP, Lastoria S, Rollo Hde A. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *Int J Dermatol* 2011; 50(4): 405-11.
35. Finlayson K, Wu ML, Edwards HE. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: A longitudinal study. *Int J Nurs Stud* 2015; 52(6): 1042-51.
36. Labropoulos N, Waggoner T, Sammis W, Samali S, Pappas PJ. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. *J Vasc Surg* 2008; 48(2): 407-12.
37. de Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med* 2003; 138(4): 326-34.
38. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003; 54(1): 19-31.

39. Serra R, Buffone G, Costanzo G, Montemurro R, Perri P, Damiano R, et al. Varicocele in younger as risk factor for inguinal hernia and for chronic venous disease in older: preliminary results of a prospective cohort study. *Ann Vasc Surg* 2013; 27(3): 329-31.
40. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49(2): 498-501.
41. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. *Phlebology* 2012; 27(1): 114-8.
42. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007; 46(2): 322-30.
43. Rose BD, Post TW, editors. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw-Hill; 2001.
44. Shai A, Halevy S. Direct triggers for ulceration in patients with venous insufficiency. *Int J Dermatol* 2005; 44(12): 1006-9.
45. Heinen MM, van der Vleuten C, de Rooij MJ, Uden CJ, Evers AW, van Achterberg T. Physical activity and adherence to compression therapy in patients with venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 2007; 143(10): 1283-8.
46. Nemeth KA, Harrison MB, Graham ID, Burke S. Pain in pure and mixed aetiology venous leg ulcers: a three-phase point prevalence study. *J Wound Care* 2003; 12(9): 336-40.
47. Maida V, Ennis M, Kuziemy C. The Toronto Symptom Assessment System for Wounds: a new clinical and research tool. *Adv Skin Wound Care* 2009; 22(10): 468-74.
48. Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B. Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large-scale epidemiological study. *Br J Dermatol* 1995; 133(4): 571-4.
49. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006; 295(5): 536-46.
50. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Medical conditions associated with venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2004; 150(2): 267-73.

51. Moreno-Gimenez JC, Galan-Gutierrez M, Jimenez-Puya R. Treatment of chronic ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(3): 133-46.
52. Obermayer A, Garzon K. Identifying the source of superficial reflux in venous leg ulcers using duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 2010; 52(5): 1255-61.
53. Garcia-Gimeno M, Rodriguez-Camarero S, Tagarro-Villalba S, Ramalle-Gomara E, Gonzalez-Gonzalez E, Arranz MA, et al. Duplex mapping of 2036 primary varicose veins. *J Vasc Surg* 2009; 49(3): 681-9.
54. Labropoulos N, Leon LR Jr. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2005; 18(1): 5-9.
55. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007; 46: 4-24.
56. Kelechi TJ, Johnson JJ. Guideline for the management of wounds in patients with lower-extremity venous disease: an executive summary. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012; 39(6): 598-606.
57. Herschthal J, Kirsner RS. Current management of venous ulcers: an evidence-based review. *Surg Technol Int* 2008; 17: 77-83.
58. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27(1): 1-59.
59. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Surgical site infection: Prevention and treatment of surgical site infection. London: NICE; 2008.
60. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39(1): 79-87.
61. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD001177.
62. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. WITHDRAWN: Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD001103.
63. Meissner MH. Venous ulcer care: which dressings are cost effective? *Phlebology* 2014; 29(1): 174-80.



64. O'Donnell TF Jr, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *J Vasc Surg* 2006; 44(5): 1118-25.
65. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001103.
66. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2): 185-206.
67. O'Meara S, Martyn-St James M. Alginate dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD010182.
68. Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA 3rd. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(4): 668-79.
69. Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, Coutts P, Fierheller M, Rothman A, Woo K. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(10): 549-58.
70. Burd A, Kwok CH, Hung SC, Chan HS, Gu H, Lam WK, et al. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 94-104.
71. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000265.
72. Iglesias C, Nelson EA, Cullum NA, Torgerson DJ. VenUS I: a randomised controlled trial of two types of bandage for treating venous leg ulcers. *Health Technol Assess* 2004; 8(29): 1-105.
73. Moffatt CJ, McCullagh L, O'Connor T, Doherty DC, Hourican C, Stevens J, et al. Randomized trial of four-layer and two-layer bandage systems in the management of chronic venous ulceration. *Wound Repair Regen* 2003; 11(3): 166-71.
74. Partsch H, Mortimer P. Compression for leg wounds. *Br J Dermatol* 2015; 173(2): 359-69.
75. Sackheim K, De Araujo TS, Kirsner RS. Compression modalities and dressings: their use in venous ulcers. *Dermatol Ther* 2006; 19(6): 338-47.

76. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000265.
77. Franks PJ, McCullagh L, Moffatt CJ. Assessing quality of life in patients with chronic leg ulceration using the Medical Outcomes Short Form-36 questionnaire. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(2): 26-37.
78. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003557.
79. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD003557.
80. Michanek A, Hansson C, Berg G, Maneskold-Claes A. [Iodine-induced hyperthyroidism after cadexomer iodine treatment of leg ulcers]. *Lakartidningen* 1998; 95(50): 5755-6.
81. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD005083.
82. Miller AC, Rashid RM, Falzon L, Elamin EM, Zehtabchi S. Silver sulfadiazine for the treatment of partial-thickness burns and venous stasis ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): 159-65.
83. Kirsner RS, Marston WA, Snyder RJ, Lee TD, Cargill DI, Slade HB. Spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9846): 977-85.
84. Goedkoop R, Juliet R, You PH, Daroczy J, de Roos KP, Lijnen R, et al. Wound stimulation by growth-arrested human keratinocytes and fibroblasts: HP802-247, a new-generation allogeneic tissue engineering product. *Dermatology* 2010; 220(2): 114-20.
85. Lantis JC 2nd, Marston WA, Farber A, Kirsner RS, Zhang Y, Lee TD, et al. The influence of patient and wound variables on healing of venous leg ulcers in a randomized controlled trial of growth-arrested allogeneic keratinocytes and fibroblasts. *J Vasc Surg* 2013; 58(2): 433-9.
86. Bianchi L, Ginebri A, Hagman JH, Francesconi F, Carboni I, Chimenti S. Local treatment of chronic cutaneous leg ulcers with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(6): 595-8.

87. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 115.
88. Jones JE, Nelson EA, Al-Hity A. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD001737.
89. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiamo F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol* 1998; 134(3): 293-300.
90. Alsina-Gibert M, Pedregosa-Fauste S. Amniotic membrane transplantation in the treatment of chronic lower limb ulcers. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(7): 608-13.
91. Mermet I, Pottier N, Sainthillier JM, Malugani C, Cairey-Remonnay S, Maddens S, et al. Use of amniotic membrane transplantation in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2007; 15(4): 459-64.
92. Salazar-Alvarez AE, Riera-del-Moral LF, Garcia-Arranz M, Alvarez-Garcia J, Concepcion-Rodriguez NA, Riera-de-Cubas L. Use of platelet-rich plasma in the healing of chronic ulcers of the lower extremity. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105(6): 597-604.
93. Conde Montero E, Fernandez Santos ME, Suarez Fernandez R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(2): 104-11.
94. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD004123.
95. Aziz Z, Cullum N, Flemming K. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD002933.
96. Flemming K, Cullum N. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001180.
97. Nelson EA, Mani R, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD001899.
98. Flemming K, Cullum N. Laser therapy for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001182.

99. Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *J Vasc Surg* 2006; 44(5): 1029-37.
100. Tilbrook H, Forsythe RO, Rolfe D, Clark L, Bland M, Buckley H, et al. Aspirin for Venous Ulcers: Randomised Trial (AVURT): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 513.
101. del Rio Sola ML, Antonio J, Fajardo G, Vaquero Puerta C. Influence of aspirin therapy in the ulcer associated with chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(5): 620-9.
102. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994; 344(8916): 164-5.
103. Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJ. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1995; 132(3): 422-6.
104. Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 170(5): 1151-7.
105. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30(2): 198-208.
106. Arosio E, Ferrari G, Santoro L, Gianese F, Coccheri S. A placebo-controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22(4): 365-72.
107. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, Hunter G, Jorizzo J, Lawrence PF, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 1999; 7(4): 208-13.
108. Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet* 2002; 359(9317): 1550-4.
109. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD001733.
110. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001273.

111. Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002303.
112. Nelson EA, Mani R, Thomas K, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD001899.
113. Weingarten MS. State-of-the-art treatment of chronic venous disease. *Clin Infect Dis* 2001; 32(6): 949-54.
114. O'Donnell TF Jr. The present status of surgery of the superficial venous system in the management of venous ulcer and the evidence for the role of perforator interruption. *J Vasc Surg* 2008; 48(4): 1044-52.
115. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD005624.
116. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9424): 1854-9.
117. Wallin RF NM, Regan BM. Laboratory investigation of a new series of inhalational anesthetic agents: the halomethylpolyfluoroisopropyl ethers. En: Frink BR, editor. *Cellular biology and toxicity of anesthetics*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972. p.285-95.
118. Abbvie, FT-61451.2007. Ficha técnica del producto (Sevorane).
119. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(1): 13-26.
120. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996; 51(4): 658-700.
121. Fernández Ginés D, García Muñoz S, Rodríguez Cuadros TB, Morales Molina JA, Cortiñas Saenz M, Verdejo Reche F, et al. Physical and chemical stability of sevoflurane in polypropylene syringes. *Eur J Hosp Pharm* 2015; 22: 122.

122. Wandel C, Neff S, Keppler G, Bohrer H, Stockinger K, Wilkinson GR, et al. The relationship between cytochrome P4502E1 activity and plasma fluoride levels after sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1997; 85(4): 924-30.
123. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS Drugs* 2001; 15(3): 197-215.
124. Malan TP Jr. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg* 1995; 81(6): 39-45.
125. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82(1): 173-6.
126. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88(3): 601-10.
127. Darling JR, Murray JM, McBride DR, Trinick TR, Fee JP. Serum glutathione S-transferase concentrations and creatinine clearance after sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52(2): 121-6.
128. Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, et al. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12(2): 79-82.
129. Gambling DR, Sharma SK, White PF, Van Beveren T, Bala AS, Gouldson R. Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81(1): 90-5.
130. Hoerauf KH, Koller C, Taeger K, Hobbhahn J. Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69(2): 134-8.
131. Hoerauf KH, Hartmann T, Zavrski A, Adel S, Burger HJ, Koinig H, et al. Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72(3): 174-7.
132. Sanabria-Carretero P, Rodríguez-Pérez E, Jiménez-Mateos E, Palomero-Rodríguez MA, Goldman-Tarlousky L, Gilsanz-Rodríguez F, et al. Exposición laboral al óxido nitroso y sevoflurano durante la anestesia en pediatría:

- evaluación de un dispositivo de extracción de gases anestésicos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53: 618-25.
133. Jankowska A, Czerczak S, Kucharska M, Wesolowski W, Maciaszek P, Kupczewska-Dobacka M. Application of predictive models for estimation of health care workers exposure to sevoflurane. *Int J Occup Saf Ergon* 2015; 21(4): 471-9.
  134. O'Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther* 1999; 84(3): 233-48.
  135. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001; 95(6): 1467-72.
  136. Rieder J, Prazeller P, Boehler M, Lirk P, Lindinger W, Amann A. Online monitoring of air quality at the postanesthetic care unit by proton-transfer-reaction mass spectrometry. *Anesth Analg* 2001; 92(2): 389-92.
  137. Summer G, Lirk P, Hoerauf K, Riccabona U, Bodrogi F, Raifer H, et al. Sevoflurane in exhaled air of operating room personnel. *Anesth Analg* 2003; 97(4): 1070-3.
  138. Dudziak R, Behne M. [Uptake and distribution of sevoflurane]. *Anaesthesist* 1998; 47(1): 1-6.
  139. Barker JP, Abdelatti MO. Anaesthetic pollution. Potential sources, their identification and control. *Anaesthesia* 1997; 52(11): 1077-83.
  140. Listado de los Valores Límite Ambientales de Agentes Químicos. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España 2003. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo 2003. Disponible en: <http://www.mtas.es/insht/practice/vlas.htm>.
  141. ASA Task Force on Trace Anesthetic Gases of the ASA Committee on Occupational Health of Operating Room Personnel. Waste anesthetic gases. Information for management in anesthetizing areas and the Postanesthesia Care Unit (PACU). American Society of Anesthesiologists, 1999.
  142. Hall JE, Henderson KA, Oldham TA, Pugh S, Harmer M. Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1997; 79(3): 342-5.

143. Hoerauf KH, Koller C, Jakob W, Taeger K, Hobbhahn J. Isoflurane waste gas exposure during general anaesthesia: the laryngeal mask compared with tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1996; 77(2): 189-93.
144. Byhahn C, Lischke V, Westphal K. [Occupational exposure in the hospital to laughing gas and the new inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(6): 137-41.
145. Akata T, Boyle WA 3rd. Volatile anesthetic actions on contractile proteins in membrane-permeabilized small mesenteric arteries. *Anesthesiology* 1995; 82(3): 700-12.
146. Crystal GJ, Gurevicius J, Salem MR. Isoflurane-induced coronary vasodilation is preserved in reperfused myocardium. *Anesth Analg* 1996; 82(1): 22-8.
147. Izumi K, Akata T, Takahashi S. Role of endothelium in the action of isoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology* 2001; 95(4): 990-8.
148. Sundeman H, Biber B, Martner J, Raner C, Winsö O. Vasodilator effects of desflurane and isoflurane in the feline small intestine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(8): 1105-10.
149. Buljubasic N, Rusch NJ, Marijic J, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells. *Anesthesiology* 1992; 76(6): 990-8.
150. Hughes AD. Calcium channels in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1995; 32(6): 353-70.
151. Orallo F. Regulation of cytosolic calcium levels in vascular smooth muscle. *Pharmacol Ther* 1996; 69(3): 153-71.
152. Loeb AL, Godeny I, Longnecker DE. Anesthetics alter relative contributions of NO and EDHF in rat cremaster muscle microcirculation. *Am J Physiol* 1997; 273(2): 618-27.
153. Higuera J, Sarria B, Ortiz JL, Cortijo J, Maruenda A, Barbera M, et al. Halothane inhibits endothelium-dependent relaxation elicited by acetylcholine in human isolated pulmonary arteries. *Eur J Pharmacol* 1997; 326(2-3): 175-81.



154. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Darvish A, Sellke FW. Isoflurane and halothane attenuate endothelium-dependent vasodilation in rat coronary microvessels. *Anesth Analg* 1997; 84(2): 278-84.
155. Hu G, Vinten-Johansen J, Salem MR, Zhao ZQ, Crystal GJ. Isoflurane inhibits neutrophil-endothelium interactions in the coronary circulation: lack of a role for adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2002; 94(4): 849-56.
156. Plachinta RV, Hayes JK, Cerilli LA, Rich GF. Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Anesthesiology* 2003; 98(1): 89-95.
157. Rodig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbhahn J. Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. *Br J Anaesth* 1996; 76(1): 9-12.
158. Thorlacius K, Bodelsson M. Sevoflurane promotes endothelium-dependent smooth muscle relaxation in isolated human omental arteries and veins. *Anesth Analg* 2004; 99(2): 423-8.
159. Izumi K, Akata T, Takahashi S. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 1): role of endothelium. *Anesthesiology* 2000; 92(5): 1426-40.
160. Akata T, Izumi K, Nakashima M. The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries (part 2): mechanisms of endothelium-independent vasorelaxation. *Anesthesiology* 2000; 92(5): 1441-53.
161. Hattori J, Yamakage M, Seki S, Okazaki K, Namiki A. Inhibitory effects of the anesthetics propofol and sevoflurane on spontaneous lymphatic vessel activity in rats. *Anesthesiology* 2004; 101(3): 687-94.
162. Garcia-Fernandez J, Parodi E, Garcia P, Matute E, A-Gomez-de-Segura I, Cediel R, et al. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *Br J Anaesth* 2005; 95(4): 530-4.
163. Savola MK, Woodley SJ, Maze M, Kendig JJ. Isoflurane and an alpha 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. *Anesthesiology* 1991; 75(3): 489-98.
164. Matute E, Lopez-Garcia JA. Characterisation of sevoflurane effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal

- rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology* 2003; 44(6): 811-6.
165. Zhou HH, Jin TT, Qin B, Turndorf H. Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88(4): 955-61.
  166. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999; 90(2): 398-405.
  167. Matute E, Gilsanz F. Efectos espinales de los anestésicos inhalatorios. En: VIII Jornadas de Anestesiología y Monitorización. Abbott Laboratories ed. Zahara de los Atunes; 2000. p.283-99.
  168. O'Connor TC, Abram SE. Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents. *Anesthesiology* 1995; 82(1): 259-66.
  169. Guo J, Zhou C, Liang P, Huang H, Li F, Chen X, et al. Comparison of subarachnoid anesthetic effect of emulsified volatile anesthetics in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(12): 8748-55.
  170. Zhou C, Wu W, Liu J, Liao DQ, Kang Y, Chen XD. Inhibition of voltage-gated sodium channels by emulsified isoflurane may contribute to its subarachnoid anesthetic effect in beagle dogs. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36(6): 553-9.
  171. Liu CR, Duan QZ, Wang W, Wei YY, Zhang H, Li YQ, et al. Effects of intrathecal isoflurane administration on nociception and Fos expression in the rat spinal cord. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(2): 112-9.
  172. Rehberg B, Xiao YH, Duch DS. Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1996; 84(5): 1223-33.
  173. Matute E, López-García JA. El sevoflurano inhibe a dosis clínicas la transmisión nociceptiva medular mejor que el propofol. Estudio electrofisiológico in vitro. *Dolor* 2001; 16: 63.
  174. Matute E, Rivera-Arconada I, Lopez-Garcia JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth* 2004; 93(3): 422-7.

175. Hapfelmeier G, Haseneder R, Kochs E. Effects of isoflurane and sevoflurane on GABA-A receptor: potentiation, activation, and channel block. ASA Annual Meeting; 2000. p.752.
176. Wang YW, Deng XM, You XM, Liu SX, Zhao ZQ. Involvement of GABA and opioid peptide receptors in sevoflurane-induced antinociception in rat spinal cord. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(9): 1045-8.
177. Hang LH, Dai TJ, Zeng YM. Spinal N-methyl-D-aspartate receptors may mediate the analgesic effects of emulsified halogenated anesthetics. *Pharmacology* 2006; 76(3): 105-9.
178. Hang LH, Shao DH, Yang YH, Dai TJ, Zeng YM. Spinal alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors may mediate the analgesic effects of emulsified halogenated anaesthetics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(11): 1121-5.
179. Hang L, Shao D, Yang Y, Sun W, Dai T, Zeng Y. Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors participate in the analgesic but not hypnotic effects of emulsified halogenated anaesthetics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(1): 31-5.
180. Richebe P, Rivalan B, Rivat C, Laulin JP, Janvier G, Maurette P, et al. Effects of sevoflurane on carrageenan- and fentanyl-induced pain hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Can J Anaesth* 2009; 56(2): 126-35.
181. Galinkin JL, Janiszewski D, Young CJ, Klafta JM, Klock PA, Coalson DW, et al. Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1997; 87(5): 1082-8.
182. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70(6): 684-6.
183. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth* 2012; 108(4): 648-54.
184. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with

- remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology* 2006; 105(2): 267-78.
185. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth* 2007; 98(1): 110-5.
  186. Chu CC, Wu SZ, Su WL, Shieh JP, Kao CH, Ho ST, et al. Subcutaneous injection of inhaled anesthetics produces cutaneous analgesia. *Can J Anaesth* 2008; 55(5): 290-4.
  187. Skouteri I, Staikou C, Sarantopoulos C, Siafaka I, Fassoulaki A. Local application of halothane, isoflurane or sevoflurane increases the response to an electrical stimulus in humans. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007; 58(3): 169-75.
  188. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Karabinis G, Derveniotis C. Skin application of isoflurane attenuates the responses to a mechanical and an electrical stimulation. *Can J Anaesth* 1998; 45(12): 1151-5.
  189. Fassoulaki A, Skouteri I, Siafaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth*. 2005; 52(9): 951-7.
  190. Hang LH, Shao DH, Wang H, Yang JP. Involvement of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors in sevoflurane-induced hypnotic and analgesic effects in mice. *Pharmacol Rep* 2010; 62(4): 621-6.
  191. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 699-704.
  192. Karabiyik L, Turkan H, Ozisik T, Saracli MA, Haznedaroglu T. Effects of sevoflurane and/or nitrous oxide on bacterial growth in in vitro culture conditions. *J Anesth* 2007; 21(3): 436-8.
  193. Asehnoune K, Cruaud P, Paries J, Gorce P, Pourriat JL. Effects of isoflurane on bacterial growth. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(5): 289-94.
  194. Molliex S, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Halogenated anesthetics inhibit *Pseudomonas aeruginosa* growth in culture conditions reproducing the alveolar environment. *Anesth Analg* 1998; 86(5): 1075-8.
  195. Maslyk PA, Nafziger DA, Burns SM, Bowers PR. Microbial growth on the anesthesia machine. *AANA J* 2002; 70(1): 53-6.

196. Batai I, Kerenyi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(7): 425-40.
197. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(3): 319-27.
198. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 120-1.
199. Barodka VM, Acheampong E, Powell G, Lobach L, Logan DA, Parveen Z, et al. Antimicrobial effects of liquid anesthetic isoflurane on *Candida albicans*. *J Transl Med* 2006; 4: 46.
200. Bedows E, Davidson BA, Knight PR. Effect of halothane on the replication of animal viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(6): 719-24.
201. Knight PR, Nahrwold ML, Bedows E. Inhibiting effects of enflurane and isoflurane anesthesia on measles virus replication: comparison with halothane. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20(3): 298-306.
202. Herrmann IK, Castellon M, Schwartz DE, Hasler M, Urner M, Hu G, et al. Intravenous application of a primary sevoflurane metabolite improves outcome in murine septic peritonitis: first results. *PLoS One* 2013; 8(8): 72057.
203. Giraud O, Seince PF, Rolland C, Lecon-Malas V, Desmonts JM, Aubier M, et al. Halothane reduces the early lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mechanically ventilated rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2278-86.
204. Helmy SA, Al-Attiyah RJ. The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. *Anaesthesia* 2000; 55(9): 904-10.
205. Fuentes JM, Talamini MA, Fulton WB, Hanly EJ, Aurora AR, De Maio A. General anesthesia delays the inflammatory response and increases survival for mice with endotoxic shock. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(2): 281-8.
206. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36(3): 201-20.
207. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51(5): 465-73.

208. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N, et al. Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(1): 95-104.
209. Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J. Leucocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80(4): 502-3.
210. Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Homann M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(7): 893-9.
211. Lee HJ, Kwon JY, Shin SW, Baek SH, Choi KU, Jeon YH, et al. Effects of sevoflurane on collagen production and growth factor expression in rats with an excision wound. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(7): 885-93.
212. Yalcin B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006; 45(6): 672-6.
213. González Consuegra, R. M. (2011). Calidad de vida y cicatrización en pacientes con úlceras de etiología venosa: adaptación transcultural y validación del "Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ)" y del "Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)". (Tesis doctoral inédita). Departamento de Enfermería comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.
214. González-Consuegra RV, Verdú J. Proceso de adaptación al castellano del Charing Cross Venous Ulcer Questionnaire (CCVUQ) para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con úlceras venosas. *Gerokomos* 2010; 21(2): 80-7.
215. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130(4): 489-93.
216. Rondas AA, Schols JM, Halfens RJ, Hull HR, Stobberingh EE, Evers SM. Cost analysis of one of the first outpatient wound clinics in the Netherlands. *J Wound Care* 2015; 24(9): 426-36.
217. Iglesias CP, Nelson EA, Cullum N, Torgerson DJ. Economic analysis of VenUS I, a randomized trial of two bandages for treating venous leg ulcers. *Br J Surg* 2004; 91(10): 1300-6.

218. Heinen MM, van Achterberg T, op Reimer WS, van de Kerkhof PC, de Laat E. Venous leg ulcer patients: a review of the literature on lifestyle and pain-related interventions. *J Clin Nurs* 2004; 13(3): 355-66.
219. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. *Wound Repair Regen* 2005; 13(1): 13-8.
220. Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med* 1999; 4(1): 1-7.
221. Hankin CS, Knispel J, Lopes M, Bronstone A, Maus E. Clinical and cost efficacy of advanced wound care matrices for venous ulcers. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(5): 375-84.
222. González MJ, Alonso M, Garcia Gimeno M, Malo E, Moran CF. Estudio de la frecuentación por patología vascular en atención primaria. *Angiología* 2002; 54: 118-26.
223. Pflège PA, Wienert JR. Venous ulcer: results of study over home care. *Phlebology* 2002; 3: 67-71.
224. Persoon A, Heinen MM, van der Vleuten CJ, de Rooij MJ, van de Kerkhof PC, van Achterberg T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J Clin Nurs* 2004; 13(3): 341-54.
225. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135(8): 920-6.
226. Scotton MF, Miot HA, Abbade LP. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. *An Bras Dermatol* 2014; 89(3): 414-22.
227. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49(5): 1242-7.
228. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4): 627-30.
229. Briggs M, Flemming K. Living with leg ulceration: a synthesis of qualitative research. *J Adv Nurs* 2007; 59(4): 319-28.

230. Van Hecke A, Grypdonck M, Beele H, De Bacquer D, Defloor T. How evidence-based is venous leg ulcer care? A survey in community settings. *J Adv Nurs* 2009; 65(2): 337-47.
231. Price P, Harding K. Cardiff Wound Impact Schedule: the development of a condition-specific questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic wounds of the lower limb. *Int Wound J* 2004; 1(1): 10-7.
232. Zikmund V. Health, well-being, and the quality of life: some psychosomatic reflections. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24(6): 401-3.
233. Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A. Patient perspectives of their leg ulcer journey. *J Wound Care* 2013; 22(2): 58-66.
234. Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A, Mason S, Redsell S. A new quality of life consultation template for patients with venous leg ulceration. *J Wound Care* 2015; 24(3): 140-8.
235. Brown A. Managing chronic venous leg ulcers: time for a new approach? *J Wound Care* 2010; 19(2): 70-4.
236. Brown A. Managing chronic venous leg ulcers part 2: time for a new pragmatic approach? *J Wound Care* 2010; 19(3): 85-94.
237. Salome GM, Openheimer DG, de Almeida SA, Bueno ML, Dutra RA, Ferreira LM. Feelings of powerlessness in patients with venous leg ulcers. *J Wound Care* 2013; 22(11): 628-34.
238. Hareendran A, Bradbury A, Budd J, Geroulakos G, Hobbs R, Kenkre J, et al. Measuring the impact of venous leg ulcers on quality of life. *J Wound Care* 2005; 14(2): 53-7.
239. Charles H. Does leg ulcer treatment improve patients' quality of life? *J Wound Care* 2004; 13(6): 209-13.
240. Douglas V. Living with a chronic leg ulcer: an insight into patients' experiences and feelings. *J Wound Care* 2001; 10(9): 355-60.
241. Upton D, Andrews A. Sleep disruption in patients with chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2013; 22(8): 389-94.
242. Salome GM, de Souza Pellegrino DM, Vieira TF, Blanes L, Ferreira LM. Sleep Quality Among Patients With Venous Ulcers: A Cross-sectional Study in a Health Care Setting in São Paulo, Brazil. *Wounds* 2012; 24(5): 124-31.



243. Upton D, Andrews A, Upton P. Venous leg ulcers: what about well-being? *J Wound Care* 2014; 23(1): 14-7.
244. Guarnera G, Tinelli G, Abeni D, Di Pietro C, Sampogna F, Tabolli S. Pain and quality of life in patients with vascular leg ulcers: an Italian multicentre study. *J Wound Care* 2007; 16(8): 347-51.
245. Walshe C. Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients' experiences. *J Adv Nurs* 1995; 22(6): 1092-100.
246. Jones J, Barr W, Robinson J, Carlisle C. Depression in patients with chronic venous ulceration. *Brit J Nurs* 2006; 15(11): 17-23.
247. Byrne O, Kelly M. Living with a chronic leg ulcer. *J Commun Nurs* 2010; 24(5): 46-54.
248. Mudge E, Holloway S, Simmonds W, Price P. Living with venous leg ulceration: issues concerning adherence. *Br J Nurs* 2006; 15(21): 1166-71.
249. Ebbeskog B, Emami A. Older patients' experience of dressing changes on venous leg ulcers: more than just a docile patient. *J Clin Nurs* 2005; 14(10): 1223-31.
250. Brown A. Chronic leg ulcers, part I: do they affect a patient's social life? *Br J Nurs* 2005; 14(17): 894-8.
251. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99(16): 2192-217.
252. Haram RB, Dagfinn N. Errors and discrepancies: a patient perspective on leg ulcer treatment at home. *J Wound Care* 2003; 12(5): 195-9.
253. Palfreyman S. Assessing the impact of venous ulceration on quality of life. *Nurs Times* 2008; 104(41): 34-7.
254. González-Consuegra RV, Verdú J. Quality of life in people with venous leg ulcers: an integrative review. *J Adv Nurs* 2011; 67(5): 926-44.
255. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, Chir M, Davies AH. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vasc Surg* 2000; 31(4): 642-9.
256. Van-Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron I, Bovill E, Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003; 90(1): 27-35.
257. Wilson AB. Quality of life and leg ulceration from the patient's perspective. *Br J Nurs* 2004; 13(11): 17-20.

258. Arribas A. Adaptación transcultural de instrumentos. Guía para el proceso de instrumentos tipo encuesta. *Rev Asoc Med Bahía Blanca* 2006; 16(3): 74-82.
259. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 127-37.
260. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(3699): 971-9.
261. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6(3): 249.
262. Cousins MJ, Brennan F, Carr DB. Pain relief: a universal human right. *Pain* 2004; 112(1-2): 1-4.
263. Goicoechea C, Martin MI. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin* 2006; 2(1): 5-9.
264. Stein C, Kopf A. Anesthesia and treatment of chronic pain. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia*. US: Churchill Livingstone; 2009. p.1797-818.
265. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4): 287-333.
266. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health* 2013; 13: 1229.
267. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20(9): 921-8.
268. Rich A, McLachlan L. How living with a leg ulcer affects people's daily life: a nurse-led study. *J Wound Care* 2003; 12(2): 51-4.
269. Hopkins A. Disrupted lives: investigating coping strategies for non-healing leg ulcers. *Br J Nurs* 2004; 13(9): 556-63.
270. Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, Smith R, Levy P. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3): 504-8.

271. Renner R, Gebhardt C, Simon JC, Seikowski K. Changes in quality of life for patients with chronic venous insufficiency, present or healed leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(11): 953-61.
272. Boston K, Pearce SA, Richardson PH. The Pain Cognitions Questionnaire. *J Psychosom Res* 1990; 34(1): 103-9.
273. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001; 17(1): 52-64.
274. Edwards H, Finlayson K, Skerman H, Alexander K, Miaskowski C, Aouizerat B, et al. Identification of symptom clusters in patients with chronic venous leg ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47(5): 867-75.
275. Carleton RN, Sharpe D, Asmundson GJ. Anxiety sensitivity and intolerance of uncertainty: requisites of the fundamental fears? *Behav Res Ther* 2007; 45(10): 2307-16.
276. McCracken LM. Psychology and chronic pain. *Anaesth Intensive Care Med* 2007; 9(2): 55-8.
277. Turner JA, Aaron LA. Pain-related catastrophizing: what is it? *Clin J Pain* 2001; 17(1): 65-71.
278. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PI, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9(2): 94-108.
279. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2(2): 175-84.
280. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology* 2001; 95(6): 1356-61.
281. Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M. The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anesth Analg* 1999; 89(6): 1517-20.
282. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* 2002; 98(1-2): 205-16.
283. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001; 38(6): 639-43.

284. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principles of best practice: Wound exudate and the role of dressings. A consensus document. London: MEP Ltd, 2007.
285. Balding L. The World Health Organisation analgesic ladder: its place in modern Irish medical practice. *Ir Med J* 2013; 106(4): 122-4.
286. Kress HG, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coaccioli S, Coluzzi F, et al. Managing chronic pain in elderly patients requires a CHANGE of approach. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(6): 1153-64.
287. Ussai S, Miceli L, Pisa FE, Bednarova R, Giordano A, Della Rocca G, et al. Impact of potential inappropriate NSAIDs use in chronic pain. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2073-7.
288. Lipman A, Webster L. The Economic Impact of Opioid Use in the Management of Chronic Nonmalignant Pain. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21(10): 891-9.
289. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156(4): 569-76.
290. Gallagher R. Management of painful wounds in advanced disease. *Can Fam Physician* 2010; 56(9): 883-5.
291. Manubay JM, Muchow C, Sullivan MA. Prescription drug abuse: epidemiology, regulatory issues, chronic pain management with narcotic analgesics. *Prim Care* 2011; 38(1): 71-90.
292. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008; 11(2): 5-62.
293. Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2012; 10(1): 43-9.
294. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg* 2001; 27(12): 1019-26.
295. Holst RG, Kristofferson A. Lidocaine-prilocaine cream (EMLA Cream) as a topical anaesthetic for the cleansing of leg ulcers. The effect of length of application time. *Eur J Dermatol* 1998; 8(4): 245-7.

296. EMLA. Ficha técnica del producto. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha de la revisión del texto: mayo de 2010.
297. Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anaesthetic cream for sharp leg ulcer debridement: a review of the clinical evidence for analgesic efficacy and tolerability. *Eur J Dermatol* 2001; 11(2): 90-6.
298. Blanke W, Hallern BV. Sharp wound debridement in local anaesthesia using EMLA cream: 6 years' experience in 1084 patients. *Eur J Emerg Med* 2003; 10(3): 229-31.
299. Lok C, Paul C, Amblard P, Bessis D, Debure C, Faivre B, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2):208-13.
300. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 195-205.
301. Romanelli M, Dini V, Polignano R, Bonadeo P, Maggio G. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatolog Treat* 2009; 20(1): 19-26.
302. Gallagher RE, Arndt DR, Hunt KL. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases. *Clin J Pain* 2005;21(2):190-2.
303. Lambdalina. Ficha técnica del producto. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha de aprobación del texto: mayo de 2008.
304. Woo KY. Meeting the challenges of wound-associated pain: anticipatory pain, anxiety, stress, and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54(9): 10-2.
305. Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie* 2011; 40: 95–7.
306. Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y cicatrización* 2011; 6: 46–9.

307. Gerónimo Pardo M, Martinez Serrano M, Martínez Molsalve A, et al. Usos alternativos del sevoflurano. Efecto analgésico tópico. Rev Electron AnestesiaR 2012; 4: 181.
308. Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a post-operative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. Surg Infect (Larchmt) 2014; 15: 843–6.
309. Navajas Gómez de Aranda AI, Cortiñas Sáenz M, Martínez Ramírez MM, Fernández Ginés D, Fernández Sánchez C, Moreno Escobar J. Sevoflurano tópico en úlceras vasculares de difícil control analgésico. Rev Soc Esp del Dolor 2014;21(Supl. I):149.
310. Lafuente-Urrez RF, Gilaberte Y. Sevoflurane: a valid alternative for the treatment of vascular ulcers? Actas Dermosifiliogr 2014; 105(2): 202–3.
311. Fernández FD, Cortiñas M, Fernández C, Morales JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliativa 2015; 180: 5.
312. Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. Int Wound J 2016; 13 (5): 1060–2.
313. Ferrara P, Domingo-Chiva E, Selva-Sevilla C, Campos-García J, Gerónimo-Pardo M. Irrigation with Liquid Sevoflurane and Healing of a Postoperative, Recurrent Epidural Infection: A Potential Cost-Saving Alternative. World Neurosurg 2016; 90: 702.e1-5.
314. Dámaso Fernández-Ginés F, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Yoldi Bocanegra R, Sierra-García F. Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane by Imbernón et al. Int Wound J 2017; 14(3): 591.
315. Dámaso Fernández-Ginés F, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. Am J Health Syst Pharm 2017; 74(9): e176-82.